

Family list**31** family members for:**JP61047487**

Derived from 23 applications.

11 No English title available**Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: ES551964D D0 - 1987-10-16****ES8800231 A1 - 1988-01-01****12 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: GR851895 A1 - 1985-12-03****13 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: HU38348 A2 - 1986-05-28****14 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: HU193338 B - 1987-09-28****15 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: IE58695 B1 - 1993-11-03****IE851921L L - 1986-02-02****16 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: IL75991D D0 - 1985-12-31****17 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: JP6070063B B - 1994-09-07****JP61047487 A - 1986-03-07****18 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: KR8801430 B1 - 1988-08-08****19 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: NZ212946 A - 1988-07-28****20 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: PH22541 A - 1988-10-17**Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Family list**31** family members for:**JP61047487**

Derived from 23 applications.

21 No English title available**Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: PT80899 A - 1985-09-01****PT80899 B - 1987-12-30****22 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: SU1421258 A3 - 1988-08-30****23 No English title available****Inventor:****Applicant:****EC:****IPC:****Publication info: ZA8505830 A - 1987-03-25**

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-70063

(24)(44)公告日 平成6年(1994)9月7日

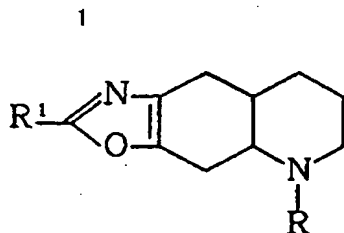
(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 498/04	1 0 5	8415-4C		
A 6 1 K 31/435	A A B	7431-4C		
	A A K			
	A B U			
	A E F			

発明の数2(全15頁)

(21)出願番号	特願昭60-170980	(71)出願人	999999999 イーライ・リリー・アンド・カンパニー アメリカ合衆国46285インディアナ州イン ディアナポリス市、リリー・コーポレイ ト・センター(番地の表示なし)
(22)出願日	昭和60年(1985)8月1日	(72)発明者	ジョン・メーナート・シャウス アメリカ合衆国インディアナ州46220、イ ンディアナポリス市、ノース・デラウエー ー・ストリート5427番
(65)公開番号	特開昭61-47487	(72)発明者	ロバート・ダニエル・タイタス アメリカ合衆国インディアナ州46203、イ ンディアナポリス市、スパン・アベニュー 3818番
(43)公開日	昭和61年(1986)3月7日	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(31)優先権主張番号	637232		
(32)優先日	1984年8月2日		
(33)優先権主張国	米国(US)		
		審査官	鶴見 秀紀

(54)【発明の名称】 オクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリン

【特許請求の範囲】



【式中、RはH、ベンジル、C₁~3 直鎖アルキルまたはアリルであり、R¹はH、Cl、Br、C₁~3 アルキル、O-C₁~3 アルキル、OH、NH₂、NHC₁~3 アルキル、N(C₁~3 アルキル)₂、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたはNHCOC₁~3 アルキルであり、4aおよび8a位の水素原子はトランスの関係にある。ただし、Rがベンジルまたはアリルの時、R¹はCl、Br、O-C₁~3 アルキル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたはNHCOC₁~3 アルキルで

【請求項1】式(I)：

(I)

はない。]

で示されるトランス-オクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリンまたはその製薬上許容し得る塩。

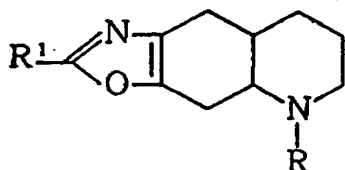
【請求項2】第1項記載の式(I)で示されるトランス-(-)-4aR,8aRエナンチオマーまたはその製薬上許容し得る塩。

【請求項3】Rがn-プロピルである第1項または第2項に記載の化合物。

3

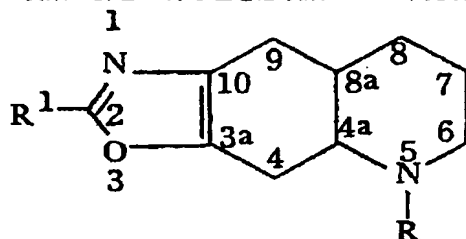
【請求項4】R¹がNH₂である第1項～第3項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】4aR, 5aR-2-アミノ-5-n-プロピル



【式中、RはC₁~3 直鎖アルキルまたはアリルであり、R¹はH、C₁~3 アルキル、O-C₁~3 アルキル、NH₂、NHC(C₁~3 アルキル)₂、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたはNHCOC(C₁~3 アルキル)であり、4aおよび8a位の水素原子はトランスの関係にある。ただし、Rがアリルの時、R¹はO-C₁~3 アルキル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたはNHCOC(C₁~3 アルキル)ではない。】

で示されるトランス-オクタヒドロ-オキサゾロ [4,5-g] キノリンまたはその製薬上許容し得る塩を必須成



【式中、RはH、ベンジル、C₁~3 直鎖アルキルまたはアリルであり、R¹はH、Cl、Br、C₁~3 アルキル、O-C₁~3 アルキル、OH、NH₂、NH-C(C₁~3 アルキル)₂、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたはNHCOC(C₁~3 アルキル)であり、4aおよび8a位の水素原子はトランスの関係にある】

で示されるトランス-オクタヒドロ-オキサゾロ [4,5-g] キノリンまたはその製薬上許容し得る塩を提供するものである。

(i) RがHもしくはベンジルである化合物および、

(ii) R¹が-OH、ClもしくはBrである化合物以外の式

(I) の化合物は、ドパミンアゴニストである。R¹がNH₂である化合物は、アシン化してR¹がNHCOC(C₁~3 アルキル)である化合物とすることができる。RがHである化合物は、一般にこれをアルキル化してRがメチル、エチル、アリルまたはn-プロピルである誘導体を生成できるといふ点で、これもまた中間体である。Rがアルキルである化合物は、CNBrによる処理、次いで加水分解を行なうことにより、脱アルキル化してRがHである化合物を生成できる。Rがベンジルである化合物においては、このベンジル基は水素添加分解により除去することができる。R¹がO-C₁~3 アルキルである化合物は、加水分解してR¹がOHである化合物とすることができる。

前述のごとく、RがC₁~3 直鎖アルキルまたはアリルで

4

-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4,5-g] キノリンである第1項に記載の化合物。

【請求項6】式(I) :

(I)

分とするパーキンソン病治療薬。

【発明の詳細な説明】

本発明は、オクタヒドロ-オキサゾロ [4,5-g] キノリン環系を有し、価値ある薬理学的性質、より詳しくはドパミンアゴニスト活性を有する化合物に関する。

本発明化合物が有している新規な三環系化合物について文献における教示はないが、米国特許明細書第4230861号には、ドパミンアゴニスト特性を持つピラゾロ [3,4-g] キノリン誘導体の記載がある。

本発明は、式(I) :

(I)

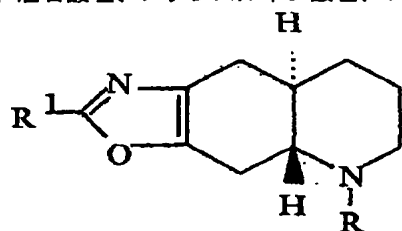
あり、R¹がOH、ClまたはBr以外である式(I)の化合物は、ドパミンD-2アゴニストであり、これらの活性は、プロラクチン分泌阻害剤として、パーキンソン病の治療において、性的機能不全、不安もしくはうつ病の治療において、または血圧降下剤としての有用性を立証すべく立案された試験において示される。

上の式中、「C₁~3 アルキル」という語は、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルを包含し、「直鎖C₁~3 アルキル」という語は、最初の3個の基のみを包含する。

本発明化合物の製薬上許容し得る酸付加塩とは、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等のような非毒性無機酸から誘導される塩、ならびに脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカンおよびアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸等のような非毒性有機酸から誘導される塩を包含する。このような製薬上許容し得る塩は、したがって硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、プロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、

5

セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、ブチン-1,4-ジオアート、ヘキシン-1,6-ジオアート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロ



(III)

〔式中、RおよびR'は前記と同意義〕
から成る。RがHまたはベンジル以外であり、R'がOH、ClまたはBr以外である式(III)のトランス-(-)-4aR, 8aR立体異性体は、ラセミ体(I)のドパミンD-2アゴニストの活性成分を構成し、トランス-(+)-立体異性体(IIIa)より好ましい。

よつて式(III)のトランス-(-)-4aR, 8aRエナンチオマーは、本発明の第2の、そして好ましい態様を形成するものである。

RがHまたはベンジル以外であり、R'がCl、BrまたはOH以外である、前記式(III)で示される化合物は、ドパミンD-2アゴニストとして、遊離塩基または製薬上許容し得る酸付加塩のいずれかの型で薬物として使用することができる。

式(III)に係る薬物の好ましい群は、

- (1) Rがn-プロピル、
- (2) R'がNH₂、
- (3) R'がNHCH₃、
- (4) R'がN(CH₃)₂、
- (5) R'がNH-CO-CH₃である群である。

本発明化合物は、例えば、

トランス-(±)-2-アミノ-5-エチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンマレイン酸塩、

トランス-(±)-2-n-プロピルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリン硫酸塩、

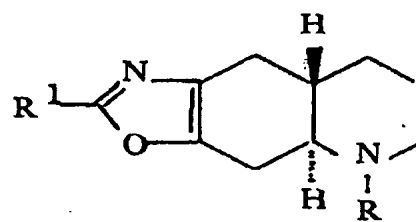
トランス-(±)-5-エチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリン、

トランス-(±)-2-ジメチルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ

6

バンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩等の塩を包含する。

前記式(I)で示される化合物は、4aおよび8a位に2個の不斉炭素(光学活性中心)を持ち、したがって、トランス-(±)ラセミ体およびシス-(±)ラセミ体と通常呼称される2組のラセミ体から成る4種の立体異性体として存在する。本発明に係るトランス-(±)ラセミ体(I)は、以下の式(III)により示されるトランス-(-)-4aR, 8aR立体異性体および式(IIIa)で示されるトランス-(+)-4aS, 8aS立体異性体:



(III a)

20 [4, 5-g] キノリン二臭化水素酸塩、

4aR, 8aR-2-メチルエチルアミノ-5-エチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンコハク酸塩、

4aR, 8aR-2-アミノ-5-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリン二塩酸塩、

トランス-(±)-2-メチルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリン酒石酸塩、

30 4aR, 8aR-2-ジメチルアミノ-5-エチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンリン酸塩、

4aR, 8aR-2-アセチルアミノ-5-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンテレフタル酸塩、

トランス-(±)-2-プロピオニルアミノ-5-エチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ

[4, 5-g] キノリンジニトロ安息香酸塩、

40 トランス-(±)-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンメタンスルホン酸塩(メシラート)、

トランス-(±)-2-ジメチルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンP-トルエンスルホン酸塩(P-トシラート)等を包含する。

RがC₁-3 直鎖アルキルまたはアリルである、ドパミン(D-2)アゴニストとしての式(III)で示される化合物は、実質的に他のアゴニストまたはアンタゴニスト(阻害)活性を欠いている。ドパミンD-2アゴニストとして、この化合物は、パーキンソン症候群の治療に、

7

性的機能不全の治療に、抗うつまたは抗不安剤として、高血圧の哺乳動物の血圧低下に、そしてプロラクチン分泌の阻害に有用である。したがって、本発明のもう一つの態様には、RがHもしくはベンジル以外でありR¹がH、ClもしくはBr以外である4aR, 8aR- (III) エナンチオマーまたはラセミ体 (I) による、高血圧、うつ病、不安、パーキンソン病、性的機能不全、ならびに乳漏症および不適当な乳汁分泌のようなプロラクチンの分泌過多により特徴付けられる病態の治療が含まれる。

本発明のさらに別の態様は、RがHまたはベンジル以外 10

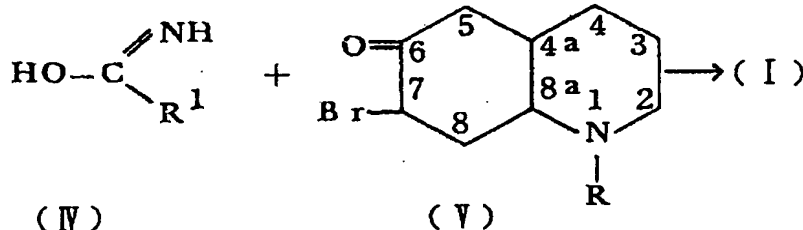
8

であり、R¹が前記のごとく限定される式 (I) または (III) の薬物を、前述の治療方法の際に投与するための、医薬製剤の供給である。

式 (I) により表わされるトランス- (±) -ラセミ体は、D-2アゴニストとして、また、4aR, 8aR-エナンチオマーの供給源としても使用することができる。

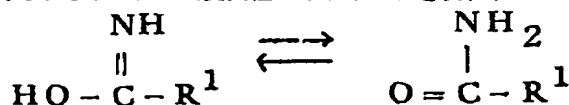
式 (I) においてR¹がNH₂、NH (C₁~3 アルキル)、またはN (C₁~3 アルキル)₂である、本発明のラセミ化合物は、以下の反応式に従い容易に合成できる：

合成経路 1

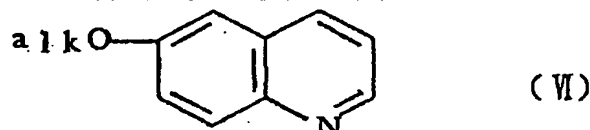


(IV)

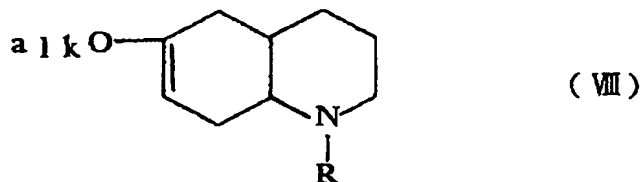
〔式中、4a, 8aの環融合はトランスである〕。
この反応は40~100℃の温度で実施できる。好ましい溶媒は、C₁~3 アルカノールのような有機極性溶媒である。上記式 (IV) は、以下の平衡により示されるような対応するウレアと互変異性のイソウレアを表わす：



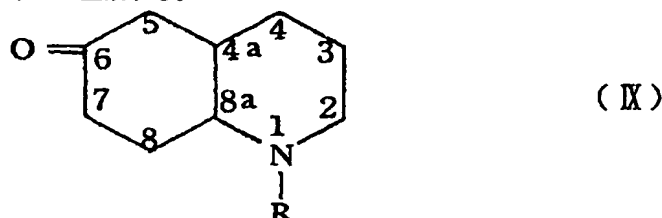
合成経路 1 の他方の出発物質 (V) は、N-C₁~3 直鎖アルキル-6-オキシデカヒドロキノリンを臭素化することにより製造する。この後者の化合物は、式 (VI)：



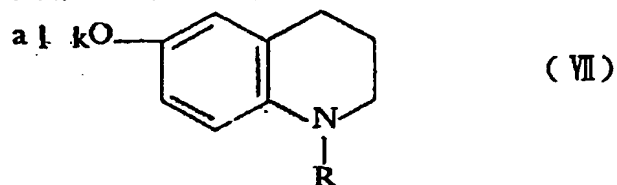
〔式中、alkは低級アルキルである〕



〔式中、RはC₁~3 直鎖アルキルであり、alkは前記と同意義であり、環接合部の水素はトランスである〕
で示されるオクタヒドロキノリンが生成する。このエノ



(V) で示される6-アルコシキノリンを、C₁~3 直鎖アルキルハライド (R¹X) によって四級化し、この第四級塩を水素添加して、式 (VII)：



〔式中、RはC₁~3 直鎖アルキルである〕
で示されるN-C₁~3 直鎖アルキル-6-アルコシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとすることにより製造できる。このC₁~3 アルキル基 (R) は、次の2つの還元工程、即ちバーチ還元、引き続きシアノボロヒドリドナトリウム (またはボロヒドリドナトリウム) 還元工程で損なわれずに残存し、最終的には式 (VIII)：

ールエーテルは、酸で処理するとN-置換デカヒドロキノリン-6-オン (IX)：

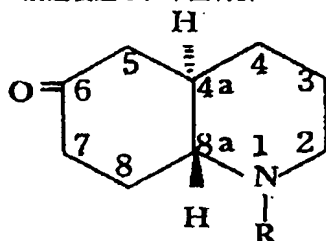
9

〔式中、4a, 8aの環接合部はトランス融合であり、N-置換基(R)はC₁~3 直鎖アルキルである〕を生成する。上の方法は、欧州特許明細書第127708号に、より詳細に開示されている。

例えば氷酢酸中の臭化水素および臭素を、所望ならばUV光の存在下で用いた、(IX)のC-7位での臭素化によつて、合成経路1に使用する出発物質の1つである

(V)が生成する。この方法は、米国特許出願第604687号に、より完全な記載がある。

トランス-(±)-1-C₁~3 直鎖アルキル-6-オキソデカヒドロキノリン (IX) の別途製造は、米国特許41



〔式中、Rは前記と同意義〕

は、次いで合成経路1のラセミケトン (IX) に置き換えることができる。即ち、(IXa)の臭素化によつて4aR, 8aR-1-C₁~3 直鎖アルキル-6-オキソ-7-ブromoデカヒドロキノリン (Va) : 橋頭水素が4aR, 8aRである (V) の化合物) を生成し、次にこの誘導体をウレアまたは互変異性イソウレアIV) と反応させ、RがC₁~C₃ 直鎖アルキル基である (III) の化合物を生成させる。

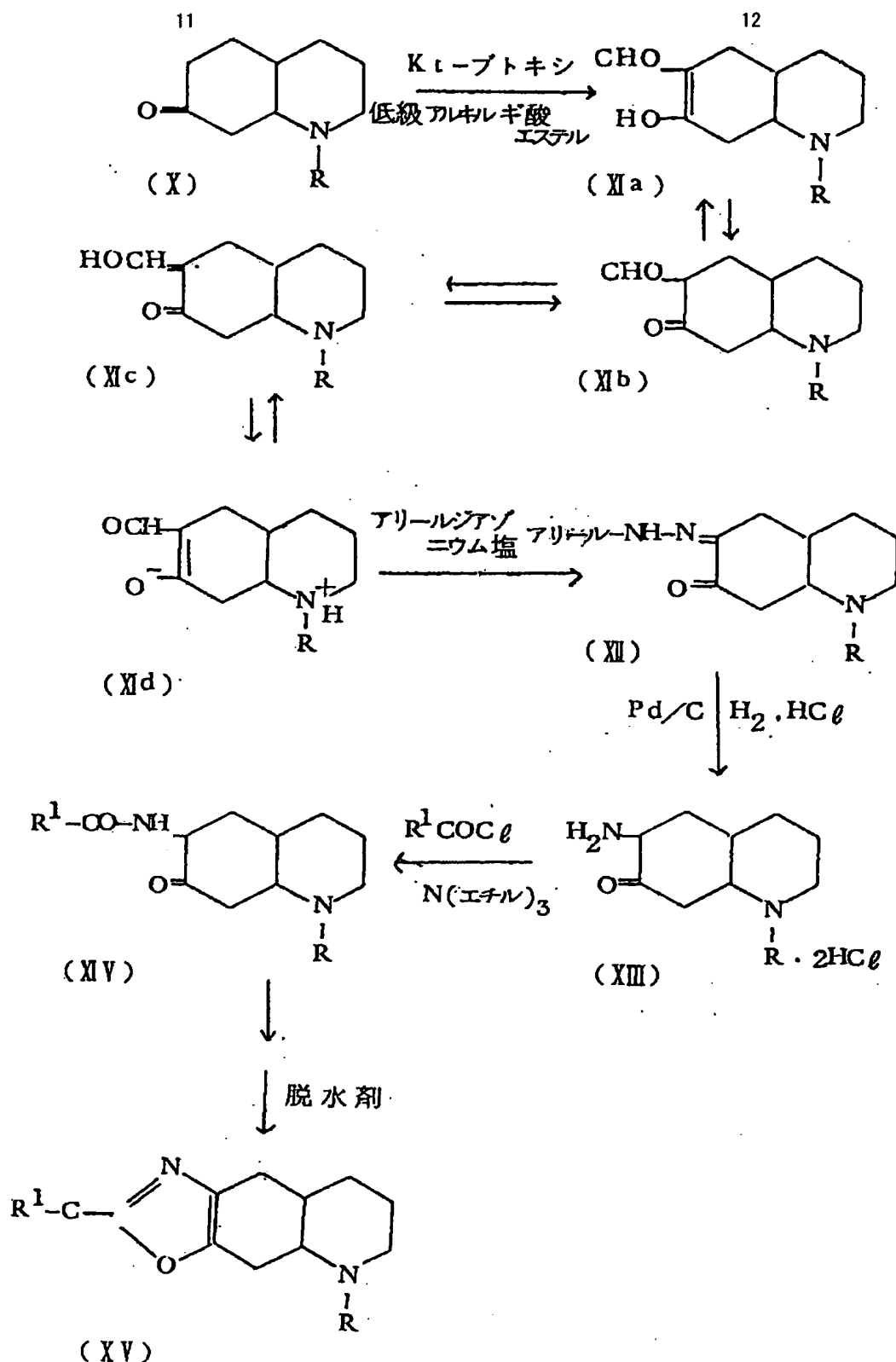
10

98415号4~5欄 (Cols.) に記載されている (ここでは反応図式中の化合物番号 (VII) で示されている)。式 (III) および (IIIa) で示される光学活性オクタヒドロオキサゾロ [4,5-g] キノリンは、前記 (I) で表わされるトランス-(±) ラセミ体の分割によつて製造できる。しかしながら好ましい方法は、米国特許第4471121号の方法を用いてトランス-(±) ケトン (IX) を分割することであり、該方法においては、このラセミケトンは光学活性ジトルオイル酒石酸塩を経て分割される。こうして製造した4aR, 8aRエナンチオマー (IXa) :

(IX a)

式 (I)、(III) または (IIIa) においてR¹がNH (CO-C₁~3 アルキル) である本発明の薬物は、R¹がNH₂である対応化合物をアシル化することによつて製造する。R¹がH、OC₁~3 アルキルまたはC₁~3 アルキルである式 (I)、(III) または (IIIa) の化合物は、以下の合成経路2に従つて製造することができる :

合成経路2



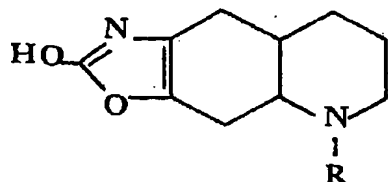
〔式中、R¹はC₁~3 アルキル、O-C₁~3 アルキルまたはHであり、Rは水素でない〕。

上の合成経路2において、互変異性 ((IX) に対して) 二環式ケトンであるトランス- (±) -1-C₁~3 直鎖

アルキル-7-オキシデカヒドロキノリンを、THFまたはその他の適当な溶媒中で、塩基 (Kt-ブトキシド、NaH等) の存在下に、蟻酸エチルのごとき低級アルキル蟻酸エステルと反応させて、4個の互変異性構造 (XIa~

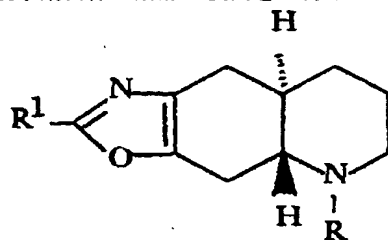
13

d) によつて表わされる6-ホルミル-7-オキシ誘導体を得る。この反応では、予想されるような6-ホルミルおよび8-ホルミル誘導体の混合物ではなく、専ら6-ホルミル誘導体が生成する(このホルミル化方法のより詳細な記述については欧州特許明細書第110496号を参照されたい)。この6-ホルミル誘導体(互変異性体(XIa~d))を、フェニルジアゾニウムブロミド、p-メトキシフェニルジアゾニウムスルファート、ナフタレンジアゾニウムクロリド、p-ニトロフェニルジアゾニウムクロリド、フェニルジアゾニウムクロリド等のようなアリールジアゾニウム塩と、ジャツプ-クリングマン反応(アナレーン(Ann.), 247190(1888); ベリヒテ(Ber.), 20, 2942, 3284, 3398(1887); オーガニツク・リアクションズ(Prg. Reactions), 10, 143(1959)を参照されたい)によつて反応させると、ホルミル基を失つて6-アリールヒドラゾン(XII)が生成す



(XXI)

式(XXI)の化合物はトランス-(±)-2-ヒドロキシ-5-置換-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリン、そして式(XXIa)の化合物はトランス-(±)-5-置換-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリン-2(1H)-オンと命名される。脱水反応は20~150℃の温度範囲で実施することができる。溶媒の存在は必須ではない。何故なら脱水剤自体が溶媒の役割をし得るからで



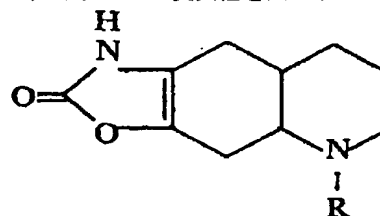
(XVI)

R¹がOHである式(I)、(III)または(IIIa)の化合物は、R¹がO-C₁~3アルキルである対応化合物の加水分解により製造できる。

R¹が1-ピロリジニルまたは1-ピペリジニルである式(I)、(III)または(IIIa)の化合物は、対応する2-オ(C₁~3アルキル)、2-ブロモまたは2-クロロ化合物を、その適当な第二級アミンと反応させることにより製造できる。これら後者のハロゲン誘導体は、R¹

14

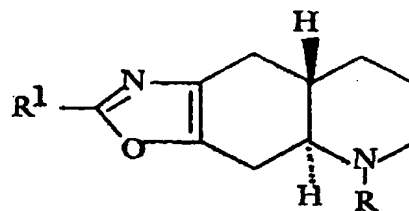
る。酸性エタノール中、担持または非担持貴金属触媒、例えば高压下の5%Pd/Cにより、6-アリールヒドラゾンの水素添加を行なつて、酸付加塩、好適には二塩酸塩の形の1-アルキル-6-アミノ-7-オキシデカヒドロキノリン(XIII)を生成させる。このジアミン(XIII)は、前にオクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリン(I)(III)および(IIIa)に対して列挙したものと同一の酸と共に酸付加塩を形成する。第一級アミン(XIV)のアシル化に続いて、POCl₃のような脱水剤により閉環反応を行なうと、R¹がC₁~3直鎖アルキルであり、R¹がH、OC₁~3アルキルまたはC₁~3アルキルである前記式(I)の化合物が生成する。R¹がOC₁~3アルキルである中間体を、相互溶媒中の酸、即ち水性HClで処理すると、アルキル基が開裂して、オキサゾロンと互変異性のヒドロキシ誘導体となる。構造式(XXI)および(XXIa)は、この互変異性を図示するものである。



(XXIa)

ある。好ましい脱水剤はPOCl₃であるが、PCl₃または発煙硫酸のような他の試薬を使用してもよい。

前記の合成経路2において、もし光学活性エナンチオマー、即ち4aR, 8aR-1-C₁~3アルキル-7-オキシデカヒドロキノリンを使用するならば、最終生成物は光学活性オクタヒドロ-オキサゾロ[4,5-g]キノリン(II)または(IIa)(下記の(XVI)および(XVIa)になる:

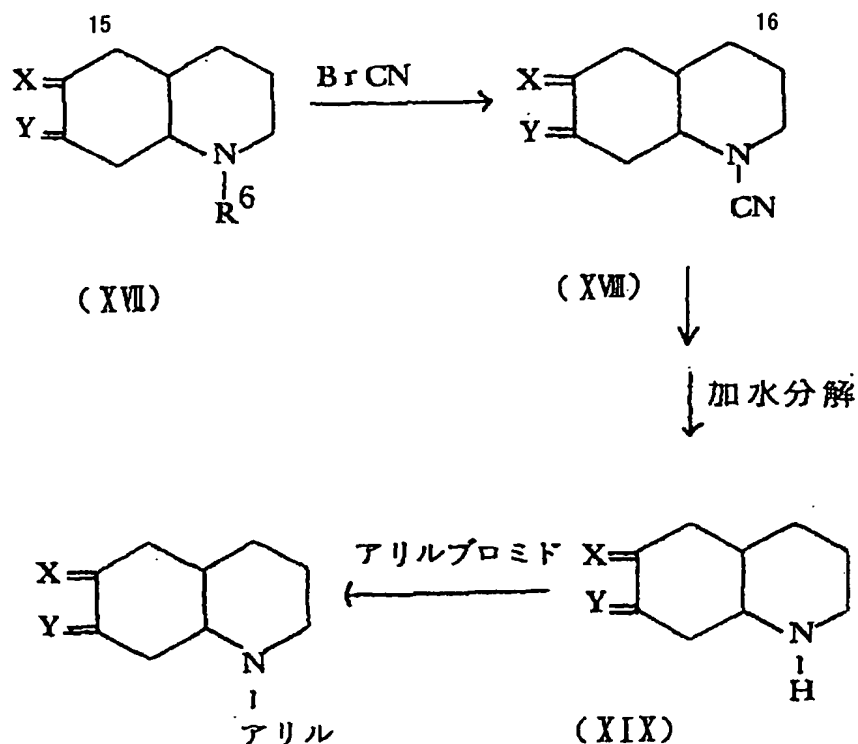


(XVIa)

がOHである化合物をハロゲン化することにより製造できる。

最後に、Rがアリルであり、特にR¹がNH₂である式(I)、(III)または(IIIa)の化合物は、以下の合成経路3に従つて6-オキシまたは7-オキシデカヒドロキノリン(X)から製造できる:

合成経路3



〔式中、XおよびYのうち一方は酸素を、他方は2個の水素を表わし、R⁶はC₁~3 アルキルまたはベンジルである〕。

上の方法において、基R⁶は、相互不活性溶媒中、CNBrとの反応でシアノ基に置換される。次にシアノ基を加水分解により除去して第二級アミンとし、これは標準的方法でアリル化することができる。XがOでありYがH₂であるN-アリル生成物(XX)は、合成経路1に従って臭素化して、Rがアリルである式(V)の化合物とするが、この化合物を生成させるにあたり、N-アリル基を臭素化しないよう留意する。臭素化を防ぐ注意を行なつてもこれが起こる場合は、別の経路をとることができる。即ち、R⁶がベンジルであり、6-オキシ基(XがO、YがH₂)がケタールの形成により保護されている式(XVII)の化合物を、ベンジル基が水素添加分解して第二級アミンを生成するよう、水素添加する。ケタール保護基を酸で除去すると、X=OそしてY=H₂である式(XIX)の化合物が生成し、この化合物はアリル化して(XX)とすることができる。上の方法は、米国特許出願第535, 522号に概説されている。

YがOでありXがH₂である時は、合成経路2の出発物質(X)として1-アリル-7-オキシデカヒドロキノリンが使用できる。

第2の合成方法は、R¹がNHC₁~3 アルキルまたはN(C₁~3 アルキル)₂である式(I)、(III)または(IIIa)の化合物を製造するために利用できる。この方法は、(I) (R¹=O-C₁~3 アルキル)またはそのエナンチオマーを、第一級または第二級アミン、H₂N-C₁~3 アルキルまたはHN(C₁~3 アルキル)₂

と、加圧下に反応させる工程を含む。

上記のどの合成方法においても、光学活性エナンチオマー、4aR, 8aR-6-オキシデカヒドロキノリン、4aS, 8aS-6-オキシデカヒドロキノリン(合成経路1-究極の出発物質(IX))または4aR, 8aR-7-オキシデカヒドロキノリンもしくは4aS, 8aS-7-オキシデカヒドロキノリン(合成経路2-(X))を、実際に表示したトランス- (±) ラセミ体に変えて使用して、光学活性な最終生成物(III)または(IIIa)を得ることができる。本発明を、以下の個別の実施例によつてさらに詳細に説明する。実施例中、「フラツシクロマトグラフィー」という語は、ステイル(Still)等、ジェー・オルグ・ケム(J. Org. Chem.), 43, 2923 (1978)に記載のクロマトグラフィー方法を意味する。

実施例1 トランス- (±) -2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾ(4, 5-g)キノリンの製造

氷酢酸25mlにトランス- (±) -1-n-プロピル-6-オキシデカヒドロキノリン1.95gを溶解して溶液を調製する。氷酢酸中の37% (重量) 臭化水素2.3mlを加え、続いて氷酢酸5mlに溶解した臭素0.6mlを滴下する。反応混合物を、全ての反応体の添加後1/2時間攪拌する。次いで揮発成分を減圧で除くと、残留物としてトランス- (±) -1-n-プロピル-6-オキソ-7-ブロモデカヒドロキノリン臭化水素酸塩が得られる。この塩10mmoleをメタノール10mlに溶解する。ここに尿素1.2gを加える。得られた混合物を窒素雰囲気下に約24時間還流する。この反応混合物を、ほど室温まで冷却し、溶媒を減圧留去する。残留物を水に溶解し、この水溶液に

17

14N水酸化アンモニウム水溶液を加えて塩基性とする。アルカリ層を同容量の塩化メチレンで数回抽出する。有機抽出液を合し、飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧で留去すると、上の反応で生成したトランスー(±)-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリンの茶色の粘性油状物が得られる。この残留物を、5%のメタノールおよび微量の水酸化アンモニウムを含むクロロホルムに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液は、5%メタノールおよび微量の水酸化アンモニウムを含有するCHCl₃)に付す。所望のオキサゾロキノリンを含有する分画を合し、溶媒を蒸発させた後に黄色の粘性油状物が得られ、これは徐々に結晶化した。この結晶性固体、トランスー(±)-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリンをメタノールに溶解し、このメタノール性溶液を気体状HClで飽和する。溶媒を除き、残留物をエタノールから再結晶すると、トランスー(±)-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリン二塩酸塩0.2gが得られた。融点は225°C以上であり、マススペクトルに於いて、235の分子イオンを得た。

元素分析

	C	H	N
理論値:	50.65	7.52	13.63
実測値:	50.52	7.28	13.34

出発物質として4aR, 8aR-1-置換-6-オキソデカヒドロキノリンを用いて上の方法を反復する(1-n-プロピル-6-オキソデカヒドロキノリンの合成を、後の製造例1に示す)。4aR, 8aR-1-n-プロピル-6-オキソデカヒドロキノリン3.9gを氷酢酸40mlに溶解する。氷酢酸に入れた31%HBr4.6mlを加え、続いて氷酢酸10mlに入れたBr₂1.2mlの溶液を滴下する。室温で約0.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去すると、残留物として、上の反応で生成した(-)-1-n-プロピル-6-オキソ-7-プロモデカヒドロキノリンを含む橙色の泡状物質が得られる。この橙色の泡をメタノール30mlに溶解する。尿素1.32gを加え、この混合物を約18時間還流温度に加熱し、この時点で氷上に注ぐ。酸性の水性混合物を14N水酸化アンモニウム水で塩基性とし、この塩基性溶液を同量の塩化メチレンで数回抽出する。上の反応で生成した4aR, 8aR-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリンは、水性塩基に不溶であるため、有機層に移る。有機層を合し、これを水およびブラインで洗浄し、乾燥する。溶媒を蒸発させると暗色の粘性残留物が得られる。この残留物を、3%メタノールおよび微量の14N水酸化アンモニウム水を含む塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルのフラツシクロマトグラフィーに付

18

す。9:1のCH₂Cl₂/MeOH+微量のNH₄OHを用いたTLCにより所望物質を含有すると認められた分画を合し、溶媒を減圧留去する。精製された4aR, 8aR-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリンを含む淡黄色の泡状残留物をMeOHに溶解し、得られた溶液を気体状HClにて飽和する。こうして生成した塩酸塩を、メタノール/酢酸エチル溶媒混合液から再結晶する。収量=.25g(出発物質のケトン3.9gより)。この塩は以下の物理特性を示した:

M.P.=225°C以上

マススペクトル:m/e 235

▲[α]_D²⁰▼=-103.1° (H₂O, C=1.0)

元素分析

	C	H	N
理論値:	50.65	7.52	13.63
実測値:	50.93	7.25	13.39

上の方法を4aS, 8aS, -1-n-プロピル-6-オキソデカヒドロキノリンから出発して反復して4aS, 8aS-2-アミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロオキサゾロ[4, 5-g]キノリンを製造し、塩酸塩として精製した。収量=.26g(出発物質のケトン3.9gより)。M.P.=225°C以上。分子イオン235。[α]_D²⁰▼=102.0° (H₂O, C=1.0)

元素分析

	C	H	N
理論値:	50.65	7.52	13.63
実測値:	50.37	7.70	13.69

実施例2 トランスー(±)-2-メチル-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ[4, 5-g]キノリンの製造

リチウム9.9gを無水液体アンモニア2lに溶解することにより溶液を調製する。4-(3-n-プロピルアミノ)プロピルアニソール98.7gを無水エタノール27.8mlおよびTHF300mlの混合物に溶解する。この溶液を、リチウムの液体アンモニア溶液中に、攪拌しつつ徐々に滴下する。添加終了後、反応混合物を約45分間攪拌する。次いで、溶解しているLiの青色が消失するまで、水を徐々に加える。N₂気流を反応混合物に一夜通し、アンモニアを蒸発させる。次いでさらに水を加えて、生成した塩を溶解する。このアルカリ性水溶液を同容量のジエチルエーテルで3回抽出する。エーテル性抽出液を合し、乾燥する。エーテルを蒸発させると1-メトキシ-4-(3-n-プロピルアミノ)プロピル-1, 4-シクロヘキサジエン93.2gが得られた。収率=93.5%。

1-メトキシ-4-(3-n-プロピルアミノ)プロピル-1, 4-シクロヘキサジエン121gを15%硫酸1ℓに溶解する。この酸性溶液を約6時間還流し、次いで氷に注ぐ。稀釈された酸性溶液を50%水酸化ナトリウム水で塩基性とする。塩基性となつた水溶液を塩化メチレンで抽出する。塩化メチレン抽出液を乾燥し、溶媒を除くとシ

19

スー（±）-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリン25.6gが得られる。

上の粗生成物約23.8gをメタノール300mlに溶解し、この溶液にナトリウムメチラート1.3gを加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水で稀釈する。この水性混合物を塩化メチレンで抽出する。塩化メチレン抽出液を乾燥し、溶媒を除き、クロマトグラフィー後にトランス-（±）-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリン11.4gが生成した。

この化合物は以下の物質特性と示した。

IR(CHCl₃) 2904, 1457, 1081cm⁻¹。

プロトンNMR(CDCl₃, 270MHz, δ) : 2.94 (bd, 1H, J=2.0), 2.79 (bd, 1H, J=2.5), 2.61~2.50 (m, 1H), 2.42~1.98 (m, 6H), 1.92~1.22 (m, 8H), 1.10~0.98 (m, 1H), 0.82 (t, 3H, J=1.2)。

トランス-（±）-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリン19.5gおよび蟻酸エチル32.3mlをTHF100mlに溶解して溶液を調製する。次に、この溶液を、THF400ml中のカリウムt-ブトキシド22.4gの溶液に0℃で添加する。この反応混合物を約1時間攪拌すると、この時点で出発物質の存在しないことがTLC（THF+微量の水酸化アンモニウム）により確認される。次に、アニリン9.3gを1:1の12N塩酸/水混合液60mlに溶解して、ベンゼンジアゾニウムクロリド溶液を調製する。氷を添加してこの溶液を速やかに冷却する。氷の添加により反応混合物の温度を約0℃に保持しつつ、亜硝酸ナトリウム6.8gおよび水30mlの溶液を加える。

ホルミル化ケトンを含む反応混合物のpHを、10%塩酸の添加によりpH=約6に調節する。酢酸ナトリウム42.4gを水100mlに入れた溶液を添加し、続いて上で調製したベンゼンジアゾニウムクロリド溶液を加える。この新しい反応混合物を約4℃で一晩攪拌する。橙色の固体が生成し、これを濾別する。重量=12.9g。この固体は捨てる。

濾液を15N水酸化アンモニウム水で強塩基性とする。得られた2相系を、同容量の3:1クロロホルム/イソプロパノール溶媒混液で数回抽出する。有機抽出液を合し、溶媒を減圧留去すると赤色の粘性残留物10.5gが生成する。この残留物を、5%メタノールおよび微量の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレンに溶解し、この溶液をフラツシユシリカカラムにかける。カラムを展開し、生成物を同じ溶媒混合液で溶離する。TLC（9:1の塩化メチレン/メタノール+微量の水酸化アンモニウム）により所望生成物の含有が示される分画を合し、溶媒を蒸発させると、上の反応で生成したトランス-（±）-1-n-プロピル-6-フェニルヒドラゾノ-7-オキシデカヒドロキノリンを含む明るい橙色の固体9.4gが得られる。

別法として、上の反応を逆の添加手順で行なった。蟻酸エチル5.5ml、トランス-（±）-1-n-プロピル-

20

7-オキシデカヒドロキノリン3.3gおよびTHF20mlから溶液を調製する。この溶液を、TFF80ml中のカリウムt-ブトキシド3.8gの溶液に加える。反応混合物を約0℃で2時間攪拌すると、TLCにより全ての出発物質ケトンが反応し終ったことが認められる。10%塩酸の添加によりpHを約6に調節する。酢酸ナトリウム7.2gを水20mlに入れた溶液を加える。次にアニリン1.6gから、前記のごとくフェニルジアゾニウムクロリド溶液を調製する。トランス-（±）-1-n-プロピル-6-ホルミル-7-オキシデカヒドロキノリン溶液を、0℃に保ったフェニルジアゾニウムクロリド溶液の表面下に、N₂の陽圧の下で速やかにカニユールで添加する。反応混合物をこの温度で2時間攪拌し、前記のごとく後処理する。フラツシユクロマトグラフィーにより所望のトランス-（±）-1-n-プロピル-6-フェニルヒドラゾノ-7-オキシデカヒドロキノリン43.5%（通常の添加による31.4%に比較）を得た。

この生成物を、エタノール/塩酸中、5%Pd/Cを用いて触媒的水素添加を行なう。水素添加混合物を濾過し、濾液を濃縮してトランス-（±）-1-n-プロピル-6-アミノ-7-オキシデカヒドロキノリンの粗製品を二塩酸塩として得る。収量=10.34gの緑色の泡状物質。

上記のごとく製造した粗トランス-（±）-1-n-プロピル-6-アミノ-7-オキシデカヒドロキノリン二塩酸塩2gを、THF50mlおよび無水酢酸10mlの混合物に懸濁する。反応混合物を約0℃に冷却する。次いでトリエチルアミン10mlを加える。固体は直ちに溶解する。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌する。次いで反応混合物を水中に注ぎ、この水性混合物を15N水酸化アンモニウム水の添加によつて強塩基性とする。このアルカリ性水性混合物を同容量の塩化メチレンで数回抽出する。有機層を合し、これをブラインで洗浄し、次いで乾燥する。揮発成分を蒸発させると暗茶色の残留物が得られる。この残留物を微量の水酸化アンモニウムを含むTHFに溶解し、この溶液を、微量の水酸化アンモニウムを添加したTHFを用いたシリカのフラツシユクロマトグラフィーに付す。TLC（THF+微量の水酸化アンモニウム）により所望生成物の含有が認められる分画を合し、溶媒を蒸発させて、上の反応において生成したトランス-（±）-1-n-プロピル-6-アセチルアミノ-7-オキシデカヒドロキノリンを含む黄色のろう状の固体、65gを得た。

オキシ塩化リン25mlに入れたアセチルアミノ化合物0.58gの溶液を、還流温度で約4時間加熱する。次いで反応混合物を周囲温度で週末過ぎまで放置する。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を水に溶解する。水溶液を15N水酸化アンモニウム水で塩基性とする。この水層を、同容量の塩化メチレンで数回抽出する。塩化メチレン抽出液を合し、これをブラインで洗浄し、乾燥する。溶媒を蒸発させて暗色の粘性残留物を得、これを、微量の水酸

10

20

30

40

50

21

化アンモニウムを含むTHFに溶解し、溶液を、同じ溶媒を溶離液とするフラツシユシリカによるフラツシユクロマトグラフィーに付す。TLC (THF+微量の水酸化アンモニウム) により所望物質の含有が示される分画を合し、溶媒を蒸発させると、麦わら色の油状物. 48gが得られる (収率89.2%)。この油を少量のメタノールに溶解し、ここに1当量のパラトルエンスルホン酸を加える。この溶液を加熱沸騰させ、酢酸エチルを加える。結晶化が始まるまで煮沸を続ける。生成した固体を濾別し、メタノール/エーテル溶媒混液より再結晶する。上の反応で生成したトランス- (±) -2-メチル-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンは198~200°Cで融解した。収量= 38g。

元素分析

	C	H	N
理論値:	62.04	7.44	6.89
実測値:	61.82	7.24	6.78

実施例3 トランス- (±) -5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンの製造

実施例2の方法に従い、トランス- (±) -1-n-プロピル-6-アミノ-7-オキソデカヒドロキノリンニ塩酸塩3.0gを乾燥THF25mlに懸濁し、この混合物を冷却し、蟻酸酢酸混合無水物6mlを加え、引き続きトリエチルアミン5mlを滴下する。このアシル化混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水に注ぐ。水性混合物を10%塩酸で酸性にする。得られた酸性の水層をエーテルで抽出し、エーテル抽出液は捨てる。次に酸性層を15N水酸化アンモニウム水を加えることにより塩基性とし、アルカリ性となつた層を同量の塩化メチレンで数回抽出する。塩化メチレン抽出液を合し、これをブラインで洗浄し、次いで乾燥する。溶媒を蒸発させると粘性の黄色油状物1.9gが生成する。この油をTHFに溶解し、溶液を、微量の水酸化アンモニウムを含むTHFを溶離液とするシリカのフラツシユクロマトグラフィーに付す。TLC (同じ溶離液を使用) により所望のトランス- (±) -1-n-プロピル-6-ホルミルアミノ-7-オキソデカヒドロキノリンの含有が示された分画を合し、これより溶媒を蒸発させると黄色の透明な粘性残留物1.0g (収率83.9%) が得られる。この残留物は放置すると結晶化した。トランス- (±) -1-n-プロピル-6-ホルミルアミノ-7-オキソデカヒドロキノリン. 63gをメタンスルホン酸8.8mlに溶解して溶液を調製する。混合物を約100°Cに加熱し、その後五酸化リン1.26gを加える。この新しい反応混合物を100°Cで2.5時間攪拌し、次いで氷上に注ぐ。この酸性溶液を15%水酸化ナトリウム水の添加により塩基性とする。塩基性混合物を同量の塩化メチレンで数回抽出する。塩化メチレン抽出液を合し、乾燥する。溶媒を蒸発させて粘性の茶色の透明な油状物を得、

22

これをTHFに溶解してシリカのフラツシユクロマトグラフィーに付す。カラムは微量の水酸化アンモニウムを含むTHFで溶出する。第2の分画は、上の反応で生成したトランス- (±) -5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンを含む粘性の茶色の透明な油状物. 26gで構成されていた。この化合物をエタノール中でマレイン酸塩に変換する。この塩をエーテル/エタノール溶媒混合液から再結晶して、収量= 26gの金色の結晶を得た。融点158~160°C。マスペクトル、分子イオン220。

元素分析

	C	H	N
理論値:	60.78	7.19	8.33
実測値:	60.94	7.26	8.20

実施例4 トランス- (±) -2-オキソ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンの製造

実施例2の方法に従い、トランス- (±) -1-n-プロピル-6-アミノ-7-オキソデカヒドロキノリンニ塩酸塩5gをTHF50mlに懸濁する。懸濁液を約0°Cに冷却する。クロロ蟻酸メチル10mlを加え、続いてトリエチルアミン10mlを滴下する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後過剰の1N塩酸で希釈する。酸性層をエーテルで1回抽出し、エーテル抽出液は捨てる。次に、酸性層を氷に注ぐことにより冷却し、得られた冷混合物を15N水酸化アンモニウム水で強塩基性とする。アルカリ性混合物を同量の塩化メチレンで数回抽出する。塩化メチレン抽出液を合し、乾燥する。溶媒を蒸発させて暗黄色の粘性残留物を得、これを微量の水酸化アンモニウムを含む1:1のTHF/ヘキサンに溶解する。この溶液を、同じ溶媒を溶離液としてシリカのフラツシユクロマトグラフィーに付す。TLC (同じ溶媒系を使用) により所望のトランス- (±) -1-n-プロピル-6-メトキシカルボニルアミノ-7-オキソデカヒドロキノリンの含有が示された分画を合し、溶媒を蒸発させると、マスペクトルにより268に分子イオンを示す粘性の黄色残留物1.47g (収率67%) が得られた。

上のカルバメート. 4gを発煙硫酸10mlに入れて溶液を調製する。この酸性混合物を室温で18時間攪拌し、次いで氷に注ぐ。次にこの水性酸性層を15N水酸化アンモニウム水の添加により塩基性とする。アルカリ性となつた層を同量の塩化メチレンで数回抽出する。塩化メチレン抽出液を合し、ブラインで洗浄し、乾燥する。溶媒を蒸発させると暗色の粘性残留物得られる。残留物を微量の水酸化アンモニウムを含む1:2のTHF/ヘキサンに溶解し、この溶液をシリカのフラツシユクロマトグラフィーに付す。TLC (1:1のTHF/ヘキサン+微量の水酸化アンモニウム) によりトランス- (±) -2-メトキシ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロオキサゾロ [4, 5-g] キノリンの含有を確認した分画を合

23

し、溶媒を除いて、粘性の黄色残留物 1g を得る。この残留物をエーテルに溶解し、エーテル溶液を気体状塩化水素で飽和する。得られた塩をエタノール/エーテル溶媒混合液から結晶化するが、この操作の間に 2-メトキシ基が加水分解されて、対応する 2-オキサゾロンが生成する。トランス- (±)-2-オキソ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリン 0.07g が塩酸塩として回収された。融点 250°C 以上。マススペクトルにより、236 の分子イオンが確認された。

元素分析

	C	H	N
理論値:	57.24	7.76	10.27
実測値:	57.28	7.75	10.20

こうして製造したトランス- (±)-2-オキソ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-1H-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンは、五塩化リンもしくはオキシ塩化リンまたは PBr_3 と反応させて、対応するクロロまたはプロモ誘導体、トランス- (±)-2-クロロ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンまたはトランス- (±)-2-プロモ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンを生成されることができる。次いでこの化合物は、第二級もしくは第一級アミンと、またはアンモニアあるいはピペリジン、ピロリジンもしくはモルホリンのような環状アミンと反応させて、対応する 2-アミノまたは置換アミノオクタヒドロ-イオキサゾロ [4, 5-g] キノリンを得ることができる。

実施例 5 トランス- (±)-2-ジメチルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンの製造

トランス- (±)-1-n-プロピル-6-メトキシカルボニルアミノ-7-オキソデカヒドロキノリン (実施例 4 より) .99g を発煙硫酸 20ml に溶解して溶液を調製し、この溶液を室温で約 20 時間撹拌する。この酸性混合物を次に氷に注ぎ、希釈された酸性溶液を室温で 0.5 時間撹拌する。溶液を過剰の 14N 水酸化アンモニウム水の添加により塩基性とする。この水性アルカリ混合物を同容量の 3:1 のクロロホルム/イソプロパノール溶媒混合液を数回抽出する。有機層を合し、これをブラインで洗浄し、乾燥する。溶媒を蒸発させて琥珀色の粘性残留物を得、これを微量の NH_4OH を含む THF にてシリカゲルのフラツシクロマトグラフィーに付す。TLC により所望の 2-メトキシ誘導体の含有が確認された分画を合し、溶媒を除くと、トランス- (±)-2-メトキシ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンからなる油状残留物 42g が得られる。NMR は提示された構造と一致した。この生成物 15g およびジメチルアミン 10ml を密封管に入れて反応

24

混合物を調製し、この密封管を 100°C で 1 時間加熱する。過剰のジメチルアミンを蒸発により除くと粘性の茶色の残留物が得られる。この残留物を、微量の NH_4OH を含む 1:1 の THF/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルのフラツシクロマトグラフィーに付す。TLC (同じ溶媒系) により所望の物質の含有が確認された分画を合し、溶媒を除去すると、上の反応で生成したトランス- (±)-2-ジメチルアミノ-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロ-オキサゾロ [4, 5-g] キノリンを含む淡黄色の透明なガラス状物質 50mg が得られた。NMR は提示された構造に一致した (δ 2.9 に おいて 6 個のプロトンを経合した鋭い一重線)。

実施例 6 トランス- (±)-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリンの別途製造

リチウム 9.9g を無水液体アンモニア 2l に溶解して溶液を調製する。4- (3-n-プロピルアミノ) プロピルアニソール 98.7g を、無水エタノール 27.8ml および THF 300ml の混合物に溶解する。この溶液を撹拌しながら、リチウムの液体アンモニア溶液に徐々に滴下する。滴下終了後、反応混合物を約 45 分間撹拌する。次いで、溶解している Li の青色が消失するまで水を徐々に加える。反応混合物に N_2 の気流を一夜通し、アンモニアを蒸発させる。生成した塩を溶解するために、さらに水を加える。このアルカリ性水溶液を、同容量のジエチルエーテルで 3 回抽出する。エーテル抽出液を合し、乾燥する。エーテルを蒸発させて 1-メトキシ-4- (3-n-プロピルアミノ) プロピル-1, 4-シクロヘキサジエン 93.2g を得た。収率 = 93.5%。

上の化合物 0.1g を 0.1N 塩酸 15ml と共に周囲温度で 1 時間撹拌する。反応混合物を 15N NH_4OH 水で塩基性とし、このアルカリ性混合物を同容量の CH_2Cl_2 で数回抽出する。有機層を合し、乾燥する。溶媒を減圧で蒸発乾固する。残留物の TLC および NMR により、4- (3-n-プロピルアミノプロピル) シクロヘキサ-3-エンオンおよび、反応過程で形成された Δ^2 異性体の同時閉環によつて生成した、少量のシス- (±)-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリンの存在が示された。

上記のごとく製造した粗製の化合物 5g を、メタノール 10ml 中のナトリウムメチラート 14.9mmole の溶液に加える。得られた溶液を周囲温度で 18 時間撹拌し、次いで水に注ぐ。このアルカリ層を同容量の CH_2Cl_2 で数回抽出する。有機抽出液を合し、乾燥し、溶媒を減圧留去すると暗赤橙色の残留物 4.5g が得られる。残留物を微量の NH_4OH を含むヘキサン/THF (2:1) に溶解し、この溶液を、同じ溶媒を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーに付す。初期の分画からは主にシス- (±)-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリンを得た。後寄りの分画は、トランス- (±)-1-n-プロピル-7-オキシデカヒドロキノリンを含むことがわかった。収量 = 2.34g。

25

製造例 1

(一) ジー p-トルオイル酒石酸10gを温メタノール75mlに溶解する。この溶液を、メタノール15ml中のトランス-dl-1-n-プロピル-6-オキシデカヒドロキノリン5.05gの溶液に添加する。反応混合物を煮沸し、次いで法冷して周囲温度とする。周囲温度で一晩保持した後、前もつて取得した種晶を添加して結晶化を促す。酒石酸塩の結晶を濾別し、濾過ケーキをメタノールで洗浄して、4aR, 8aR-1-n-プロピル-6-オキシデカヒドロキノリンの(一) ジー p-トルオイル酒石酸塩からなる収量=2.813g (18.7%) の白色結晶性固体を得た。▲ $[\alpha]^{25}_D = -107.49^\circ$ (MeOH, C=1)。この塩をメタノールから再結晶して光学的に純粋な塩1.943gを得た。▲ $[\alpha]^{25}_D = -108.29^\circ$ (MeOH, C=1)。こうして得た(一) ジー p-トルオイル酒石酸塩を希水酸化ナトリウム水で処理し、得られたアルカリ溶液を塩化メチレンで抽出する。塩化メチレン抽出液を乾燥し、濃縮し、溶媒を減圧留去する。得られた残留物を蒸留すると、精製された4aR, 8aR-1-n-プロピル-6-オキシデカヒドロキノリンからなる無色の油状物が得られた。▲ $[\alpha]^{25}_D = -88.51^\circ$ (MeOH, C=1)。

同様の方法で(+) ジー p-トルオイル酒石酸をラセミ体と反応させることにより、4aS, 8aS誘導体が製造できる。

対応する4aR, 8aR-1-メチル、1-エチルまたは1-アリル誘導体は、トランス-(±)-1-メチル、1-エチルまたは1-アリルラセミ体から同様にして製造できる。

本発明化合物の製薬上許容し得る酸付加塩、特にハロゲン化水素酸塩の製造を、前記の実施例で説明した。一般的に述べると、低級アルカノールに入れた式(I)、

(III) または(IIIa) で示される遊離塩基1当量の溶液を、やはり低級アルカノール中の溶液の形の1当量の酸と混合する。この塩は、溶媒を蒸発させて回収し、再結晶により精製する。あるいは、エーテルのような非極性有機溶媒に入れた1当量の遊離塩基を、やはりエーテルに入れた1当量の酸と混合することもできる。この方法においては、塩は通常溶媒系に不溶であるので、濾過によって回収する。

式(I)、(III) または(IIIa) により示される化合物は、少なくとも2個の塩基性アミン基を有し、塩基性の強い方の基はオクタヒドロキノリン環の窒素である。これらの化合物からは、塩基1当量に付き少なくとも2当量の酸を使用することにより二塩を生成させることができる。一般に、強い有機酸および無機酸、即ち鉱酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等だけが二塩を形成する。二塩酸塩は、遊離塩基をエーテルに溶解し、エーテル溶液をガス状HClで飽和し、この二塩酸塩を濾過して回収することにより、簡便に製造できる。

26

前述のように、前記式(I) および(III) で示される本発明に係る薬物は、D-2ドパミンアゴニストである。かかるD-2ドパミンアゴニスト活性の一つにプロラクチン分泌阻害があり、これを以下の方法で立証した。

体重約200gのスプレーグドーレイ(Sprague-Dawley)系雄ラットの成体を、照明を調節(午前6時~午後8時まで点灯)した空調室に入れ、研究室用飼料および水を自由に摂取させる。各ラットに、被験薬投与の18時間前に、レセルピン2.0mgの水懸濁液を腹腔内注射する。レセルピン投与の目的は、ラットのプロラクチンレベルを均一に上昇した状態を保つことである。被験化合物を10%エタノールに溶解し、0.017、0.03、0.17および0.3μmol/kgの用量で腹腔内注射する。化合物を各用量レベルで10匹のラットから成る1群に投与し、10匹の無傷の雄から成る対照群には、同等量の10%エタノールを与える。処置の1時間後に全ラットを断頭して殺し、血漿150μlをプロラクチンの検定に用いる。処置ラットのプロラクチンレベルと対照ラットのプロラクチンレベルの差を対照ラットのプロラクチンレベルで割ると、投用量に応じたプロラクチン分泌の阻害パーセントが得られる。

式(I) および(III) で示される化合物は、経口によっても活性であるが、それは高用量においてである。ドパミンD-2アゴニストである式(I) および(III) の化合物は、パーキンソン症候群の治療に有用な化合物を発見するために計画された試験方法において、6-ヒドロキシドパミンにより病変を作つたラットの旋回行動に影響を及ぼすことも発見された。この試験では、ウンゲルシュテット(Ungerstedt) およびアルブスノット(Arbutnott)、ブレイン・レス(Brain Res), 24, 485 (1970) の方法により調製した黒質新線条体病変ラットを使用する。ドパミンアゴニスト活性を有する化合物は、このラットに、病変側とは反対側への円運動を行なわせる。化合物によって異なる潜伏期間の後、旋回の数15分間にわたって計測する。

式(I) および(III) の本発明化合物は、高血圧の治療に有効である。この化合物は、標準的は研究用試験、即ち以下のごとくSHR(高血圧自然発症ラット)に投与した場合に、かかる活性を示した：

体重およそ300gの雄の高血圧自然発症ラット(SHR)(タコニック・ファームズ(Taconic Farms)、ジャーマンタウン(Germantown)、ニューヨーク)の成体を、ペントバルビタールナトリウム(60mg/kg, i.p.)で麻酔する。気管内挿管してSHRに室内の空気を呼吸させる。スタツタム(Statham)変換器(P231D)を用いて、搏動性動脈血圧を、挿管した頸動脈から測定する。平均動脈血圧を、拡張期の血圧+1/3搏圧として算出する。収縮期の血圧パルスにより起動された心臓タコメーターにより、心搏数を監視する。薬物溶液を、大腿部の静脈

27

に入れたカテーテルを通して静脈内投与する。動脈血圧および心搏数を多重チャンネルのオシログラフ（ベックマン、モデルR511A）上に記録する。処置の平衡化のため、外科的処置の後15分間を経過させる。

下記の表1にこれらの測定結果を示す。表中、1欄は薬物の名称、2欄は用量（ $\mu\text{g/kg}$ ）、3欄は平均動脈血圧の変化パーセント±標準誤差、そして4欄は心搏数の変化パーセント±標準誤差を表わす。各用量レベルに付き4匹のラットを使用した。

薬物の名称	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	血圧の変 化%	心搏数の 変化%
トランス-(±)-2- アミノ-5-n-プロピ ル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロオ キサゾロ[4, 5-g]-キ ノリン二塩酸塩	0.1	-18.3± 5.7	-8.5± 2.2
	1	-8.6± 1.6	-4.4± 0.9
	10	-15.1± 1.1	-5.6± 0.7
	100	-39.0± 1.9*	-17.5± 2.3
	1000	-51.2± 1.2*	-19.1± 3.4

基準線：平均動脈血圧=187±10mmHg, 平均心搏数=336±13搏/分

トランス-(±)-2- メチル-5-n-プロピ ル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロオ キサゾロ[4, 5-g]-キ ノリンp-トシレート	1	-3.2± 0.5	-2.4± 0.8
	10	-7.0± 1.0	-2.8± 0.4
	100	-19.6± 1.4*	-16.1± 7.6
	1000	-26.2± 4.3*	-23.6± 4.4

基準線：平均動脈血圧=212±4mmHg, 平均心搏数=381±19搏/分

トランス-(±)-5-n- プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オク タヒドロオキサゾ ロ[4, 5-g]-キノリン マレイン酸塩	1	-5.0± 1.2	-3.6± 0.5
	10	-10.2± 1.0	-4.6± 0.6
	100	-27.4± 2.0*	-28.5± 2.6
	1000	-37.7± 4.9*	-31.8± 3.7

基準線：平均動脈血圧=194±5mmHg, 平均心搏数=371搏/分

* 15分間またはそれ以上の継続

表1に掲げた3種の化合物は、アポモルフィン結合部位に対する選択的親和性を示す（3H-アポモルフィン結合の阻害により測定した場合）。トランス-(±)-2-メチル-5-n-プロピル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロオキサゾロ[4, 5-g]キノリンの場合、アポモルフィン部位対スピペロン部位への結合比率は40対1である。

性的に受容可能な雌を行動ケージに導入した場合、薬物で処置する前に射精を達成するのに少なくとも5分間を要した雄のラットを用いて、マウンティングまでの時間

28

(mount latency)、挿入までの時間、射精までの時間、射精後の間隔、マウンティングの頻度および挿入の頻度を測定することにより、式(1)の化合物の性的行動に与える影響力を測定した。上記指標の1またはそれ以上における減少は、性的能力の改善（これに限られる訳ではないが）を含む雄の哺乳動物の性的行動に対する正の効果を示している。性的反応を示さない雄ラットをこのような試験に使用することもできる。式(1)の薬物を、卵巣を切除しエストロゲン処置を行なつたラットに投与し、前湾姿勢対マウンティングの比率を測定した結果、雌の哺乳動物の性的行動に対する正の影響が見出された。増大は、性的機能不全に罹患している雌の哺乳動物に期待される正の効果を示す。

本発明化合物は、治療目的には、通常、下に示すような種々の経口用製剤の形で投与される。

硬ゼラチンカプセル剤は、以下の成分を用いて製造する：

	量 (mg/カプセル)
活性化化合物	1~20mg
乾燥澱粉	200
ステアリン酸マグネシウム	10

上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに充填する。
錠剤は、以下の成分を用いて製造する：

	量 (mg/錠)
活性化化合物	1~2mg
微結晶性セルロース	400
二酸化ケイ素（微粉）	10
ステアリン酸	5

この成分を混和し、圧縮して錠剤とする。

別法として、各々1~2mgの活性成分を含有する錠剤を以下のごとく製造する：

活性成分	1~2mg
澱粉	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン (10%水溶液として)	4mg
カルボキシメチル澱粉ナトリウム	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
タルク	1mg

活性成分、澱粉およびセルロースをNo. 45メツシユU. S. ふるいに通し、完全に混合する。得られた粉体にポリビニルピロリドンの溶液を混合し、次いでこれをNo. 14メツシユU. S. ふるいに通す。こうして生成した顆粒を50~60°Cで乾燥し、No. 18メツシユU. S. ふるいに通す。予めNo. 60メツシユU. S. ふるいに通しにおいてカルボキシメチル澱粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して錠剤を製造する。

薬物0.1~2mgを各々含有するカプセル剤は以下のように製造する。

29

活性成分 . 1~2mg
 澱粉 59mg
 微結晶性セルロース 59mg
 ステアリン酸マグネシウム 2mg
 活性成分、セルロース、澱粉およびステアリン酸マグネシウムを混和し、No. 45メツシュU. S. ふるいに通し、硬ゼラチンカプセルに充填する。
 用量5mlにつき各々、1~2mgの薬物を含有する懸濁剤は以下のように製造する。
 活性成分 . 1~2mg 10
 カルボキシメチルセルロースナトリウム 50mg
 糖密 1. 25ml
 安息香酸溶液 0. 10ml
 香料 適 量
 着色料 "

30

精製水で5mlとする
 薬物をNo. 45メツシュU. S. ふるいに通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび糖密と混合して滑らかなペーストとする。安息香酸溶液、香料および着色料を若干量の水で稀釈し、攪拌しながら混合する。次いで必要な容量とするに足るだけの水を加える。
 性的機能不全の治療、性的能力の改善、血圧の低下（D-2またはD-1機作のいずれかによるもの）、腎血流量の増大、うつ病もしくは不安の治療、パーキンソン症候群の症状の緩和、またはプロラクチン放出の阻害のための経口投与に際し、1投与用量当り約、1~約2mgの活性薬物を含有する錠剤、カプセル剤または懸濁剤を、1日に3~4回、. 3~8mgの日用量で、即ち75kgの人ならば約2. 25~約600mg/日を投与する。静脈内投与用の用量は、約、1~約100mcg/kgの範囲である。

Family list**31** family members for:**JP61047487**

Derived from 23 applications.

- | | | |
|-----------|---|-------------------|
| 1 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: AR240822 A1 - 1991-02-28 | |
| 2 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: AT67766T T - 1991-10-15 | |
| 3 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: AU569406 B2 - 1988-01-28 | |
| 4 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: AU4573785 A - 1986-02-06 | |
| 5 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: CA1292742 C - 1991-12-03 | |
| 6 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: CN85105798 A - 1987-01-28 | |
| 7 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: DE3584205D D1 - 1991-10-31 | |
| 8 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: DK349185 A - 1986-02-03 | |
| | DK349185D D0 - 1985-08-01 | |
| 9 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: EP0172697 A2 - 1986-02-26 | |
| | EP0172697 A3 - 1986-03-12 | |
| | EP0172697 B1 - 1991-09-25 | |
| 10 | No English title available | Applicant: |
| | Inventor: | IPC: |
| | EC: | |
| | Publication info: ES545859D D0 - 1987-04-01 | |
| | ES8704499 A1 - 1987-06-16 | |

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 85305538.2

22 Date of filing: 02.08.85

51 Int. Cl.⁴: **C 07 D 498/04**
A 61 K 31/435
//C07D215/20, C07D215/38,
(C07D498/04, 263:00, 221:00)

30 Priority: 02.08.84 US 637232

43 Date of publication of application:
26.02.86 Bulletin 86/9

64 Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Applicant: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis Indiana 46285(US)

72 Inventor: **Schaus, John Mehnert**
5427 North Delaware Street
Indianapolis Indiana 46220(US)

72 Inventor: **Titus, Robert Daniel**
3818 Spann Avenue
Indianapolis Indiana 46203(US)

74 Representative: **Tapping, Kenneth George et al,**
Eri Wood Manor
Windlesham Surrey, GU20 6PH(GB)

54 Octahydro-oxazolo[4,5-g]quinolines.

57 Trans-(±)-2- and/or -5-permissibly substituted octahydro-oxazolo[4,5-g]quinolines, acid addition salts thereof and individual enantiomers thereof, useful as dopamine agonists or intermediates of the preparation of dopamine agonists.

X-6599A

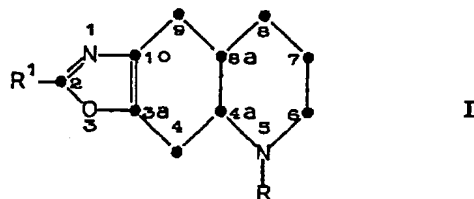
-1-

OCTAHYDRO-OXAZOLO[4,5-g]QUINOLINES

This invention relates to compounds having the octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline ring system and which possess valuable pharmacological properties, more particularly dopamine agonist activity.

Although there is no teaching in the literature of compounds possessing the novel tricyclic ring system possessed by the compounds of the invention, U.S. Patent Specification No. 4,230,861 does describe pyrazolo[3,4-g]quinoline derivatives which also have dopamine agonist properties.

According to the present invention there is provided a trans-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline of the formula I



20

wherein R is H, benzyl, C₁₋₃ straight-chain alkyl or allyl and R¹ is H, Cl, Br, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl, OH, NH₂, NHC₁₋₃ alkyl, N(C₁₋₃ alkyl)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or NHCOC₁₋₃ alkyl and wherein the 4a and 8a hydrogen atoms are in a trans relationship; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

25

X-6599A

-2-

The compounds of formula I, except (i) when R is H or benzyl or (ii) R^1 is -OH, Cl or Br, are dopamine agonists. Compounds in which R^1 is NH_2 can be acylated to yield compounds in which R^1 is $NECOC_{1-3}$ alkyl. Compounds in which R is H are also intermediates in that they can, in general, be alkylated to yield derivatives in which R is methyl, ethyl, allyl or n-propyl. Compounds in which R is alkyl can be dealkylated by treatment with CNBr followed by hydrolysis to yield compounds in which R is H. In compounds in which R is benzyl, the benzyl group can be removed by hydrogenolysis. Compounds in which R^1 is $O-C_{1-3}$ alkyl can be hydrolyzed to yield compounds in which R^1 is OH.

As previously stated, compounds according to I where R is C_{1-3} straight alkyl or allyl, and R^1 is other than OH, Cl or Br are dopamine D-2 agonists, manifesting their activities in tests designed to demonstrate utility as prolactin secretion inhibitors, in the treatment of Parkinson's disease, in treating sexual dysfunction, anxiety or depression or as hypotensive agents.

In the above formula, the term " C_{1-3} alkyl" includes methyl, ethyl, n-propyl and isopropyl while the term "straight-chain C_{1-3} alkyl" includes only the first three radicals.

Pharmaceutically-acceptable acid addition salts of the compounds of this invention include salts derived from non-toxic inorganic acids such as: hydrochloric acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, phosphorous

X-6599A

-3-

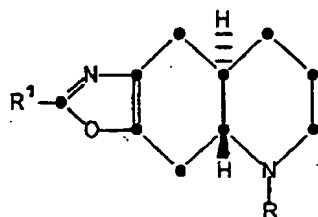
acid and the like, as well as salts derived from non-toxic organic acids such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic and alkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such pharmaceutically-acceptable salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caprate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, terephthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, chlorobenzenesulfonate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, β -hydroxybutyrate, glycollate, malate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate and the like salts.

Compounds according to I above have two asymmetric carbons (optical centers) at 4a and 8a and can thus exist as four stereoisomers occurring as two racemic pairs, ordinarily designated as the trans-(\pm) racemate and the cis-(\pm) racemate. The trans-(\pm) racemates (I) of this invention are composed of a trans-(-)-4aR,8aR stereoisomer represented by III below and a trans-(+)-4aS,8aS stereoisomer represented by IIIa

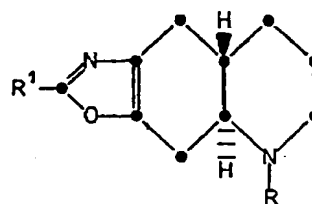
X-6599A

-4-

5



III



IIIa

10

wherein R and R¹ have their previously assigned meanings. The trans-(-)-4aR,8aR stereoisomers represented by III, wherein R is other than H or benzyl and R¹ is other than OH, Cl or Br, constitute the active dopamine D-2 agonist component of the racemate (I) and are preferred over the trans-(+)-stereoisomers (IIIa).

The trans-(-)-4aR,8aR enantiomers according to III thus form a second and preferred aspect of this invention.

As dopamine D-2 agonists, compounds represented by III above in which R is other than H or benzyl and R¹ is other than Cl, Br or OH may be employed for use as drugs either as the free base or as a pharmaceutically-acceptable acid addition salt thereof.

Preferred groups of drugs according to III are those in which

- (1) R is n-propyl
- (2) R¹ is NH₂
- (3) R¹ is NHCH₃
- (4) R¹ is N(CH₃)₂
- (5) R¹ is NH-CO-CH₃

30

X-6599A

-5-

Compounds of this invention include, illustratively,

- Trans-(±)-2-amino-5-ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline maleate,
- 5 Trans-(±)-2-n-propylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline sulfate,
- Trans-(±)-5-ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline,
- 10 Trans-(±)-2-dimethylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline dihydrobromide,
- 4aR,8aR-2-methylethylamino-5-ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline succinate,
- 4aR,8aR-2-amino-5-methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline dihydrochloride,
- 15 Trans-(±)-2-methylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline tartrate,
- 4aR,8aR-2-dimethylamino-5-ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline phosphate,
- 20 4aR,8aR-2-acetylamino-5-methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline terephthalate,
- trans-(±)-2-propionylamino-5-ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline dinitrobenzoate,
- 25 Trans-(±)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline methanesulfonate (mesylate),
- Trans-(±)-2-dimethylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline p-toluene
- 30 sulfonate (p-tosylate) and the like.

X-6599A

-6-

Compounds represented by Formula III wherein R is C₁₋₃ straight chain alkyl or allyl, as dopamine (D-2) agonists are substantially devoid of other agonist or antagonist (blocking) activities. As dopamine D-2 agonists, the compounds are useful in treating Parkinson's Syndrome, in treating sexual dysfunction, as anti-depressants or as anti-anxiety agents, in lowering blood pressure in hypertensive mammals and in inhibiting prolactin secretion. Thus, other embodiments of this invention include the treatment, by the racemates (I) or the 4aR,8aR-(III) enantiomers wherein R is other than H or benzyl, and R¹ is other than OH, Cl or Br of hypertension, of depression, of anxiety, of Parkinson's disease, of sexual dysfunction, and of disease states characterized by an excess of prolactin secretion such as galactorrhea and inappropriate lactation.

A still further embodiment of this invention is the provision of pharmaceutical formulations for administering drugs according to I or III wherein R is other than H or benzyl and R¹ is limited as above in the treatment methods outlined above.

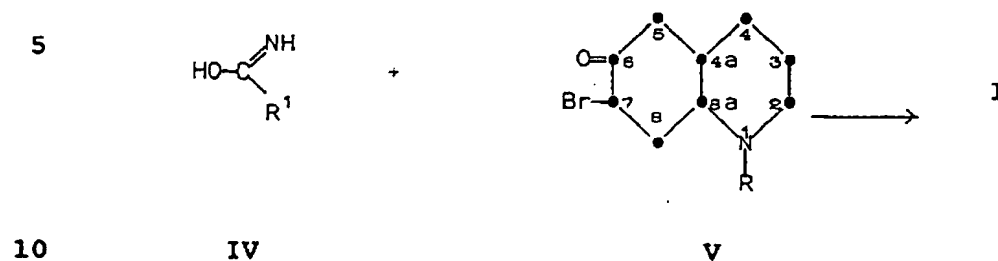
The trans-(±)-racemates represented by I can be used as D-2 agonists, and also as a source of the 4aR,8aR-enantiomers.

Racemic compounds of this invention where, in Formula I, R¹ is NH₂, NH(C₁₋₃ alkyl), or N(C₁₋₃ alkyl)₂, are readily synthesized according to the following reaction scheme:

X-6599A

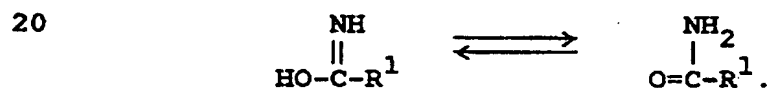
-7-

Synthetic Route 1

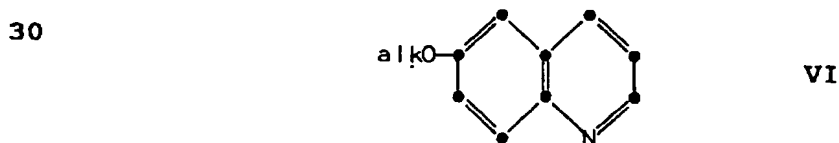


wherein the 4a,8a ring fusion is trans. This reaction can be conducted at temperatures from 40 to 100°C.

15 Preferred solvents are organic polar solvents such as C₁₋₃ alkanols. Formula IV above represents an iso-urea, tautomeric with the corresponding urea as represented by the following equilibrium



25 The other starting material (V) for Synthetic Route I is prepared by brominating an N-C₁₋₃ straight-chain alkyl-6-oxodecahydroquinoline. These latter compounds can be prepared by quaternizing a 6-alkoxyquinoline of formula VI

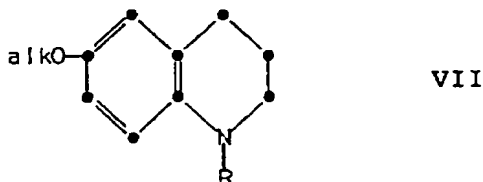


35

X-6599A

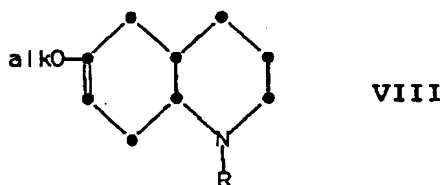
-8-

wherein alk is lower alkyl, with a C_{1-3} straight-chain alkyl halide (R^1X) and the quaternized salt hydrogenated to yield an N- C_{1-3} straight-chain alkyl-6-alkoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline of formula VII



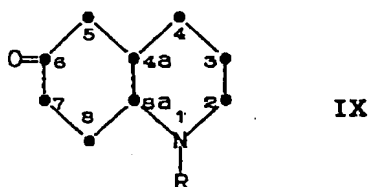
10

wherein R is C_{1-3} straight-chain alkyl. The particular C_{1-3} alkyl group (R) remains intact through the next two reduction steps: a Birch reduction followed by a sodium cyanoborohydride (or sodium borohydride) reduction to yield, ultimately, an octahydroquinoline of the formula VIII



20

wherein R^1 is C_{1-3} straight-chain alkyl, alk has its previous meaning, and the ring junction hydrogens are trans. This enol ether, upon treatment with acid, yields the N-substituted decahydroquinolin-6-one (IX)



30

35

X-6599A

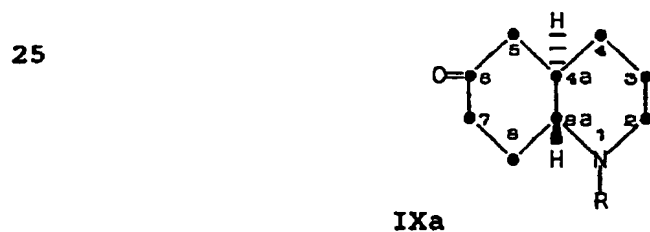
-9-

in which the 4a,8a ring junction is trans-fused and the N-substituent (R) is C₁₋₃ straight-chain alkyl. The above procedure is set forth in greater detail in European Patent Specification No. 127,708.

5 Bromination of IX at C-7 using, for example, hydrogen bromide and bromine in glacial acetic acid, permissibly in the presence of UV light, yields V, one starting material for use in Synthetic Route I. This procedure is more fully described in EP Patent
10 Application No. 85302852.0.

An alternate preparation of the trans-(±)-1-C₁₋₃ straight-chain alkyl-6-oxodecahydroquinoline (IX) is disclosed in United States Patent 4,198,415 Cols. 4-5 (where it is compound number VII in the Reaction
15 Scheme).

The optically-active octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinolines of formulas III and IIIa can be prepared by resolution of the trans-(±) racemates represented by I above. A preferred procedure, however, is to resolve
20 the trans-(±) ketone (IX) using the procedure of United States Patent No. 4,471,121 whereby the racemic ketone is resolved via an optically-active ditoluoyltartaric acid salt. The 4aR,8aR enantiomer thus prepared, IXa,



30

wherein R has its previous meaning, can then be substituted for the racemic ketone IX in Synthetic Route I;

X-6599A

-10-

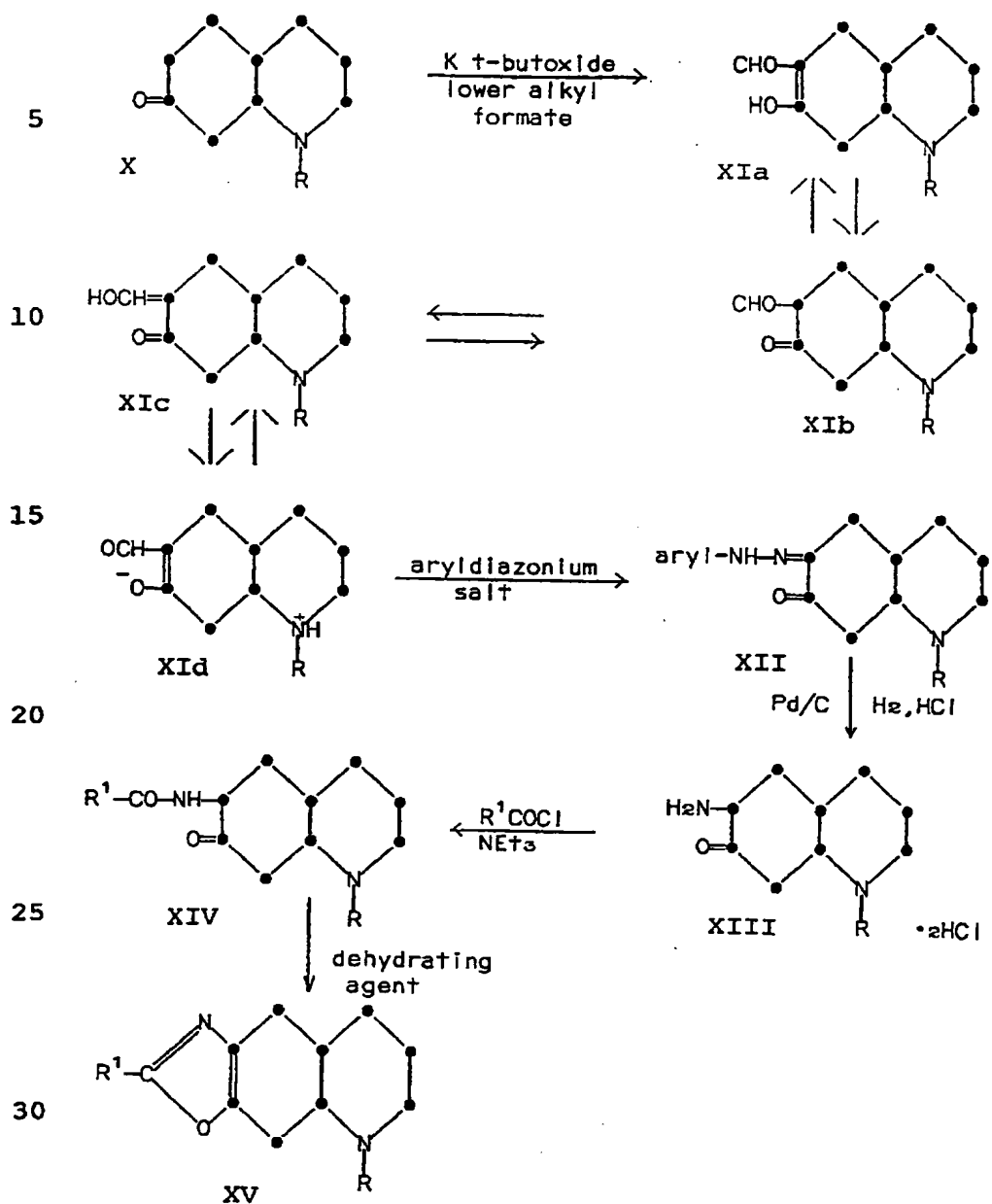
i.e., bromination of IXa yields a 4aR,8aR-1-C₁₋₃ straight-chain alkyl-6-oxo-7-bromodecahydroquinoline (Va -- V in which the bridgehead hydrogens are 4aR,8aR) which derivative then reacts with a urea or a tautomeric iso-urea (IV) to yield compounds according to III in which R is a C₁₋₃ straight-chain alkyl group.

5 Those drugs of this invention in which R¹ is NH(CO-C₁₋₃ alkyl) in I, III or IIIa are prepared by acylating the corresponding compound in which R¹ is
10 NH₂.

Compounds according to I, III or IIIa in which R¹ is H, OC₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkyl can be prepared according to Synthetic Route 2 below.

X-6599A

-11-

Synthetic Route 2

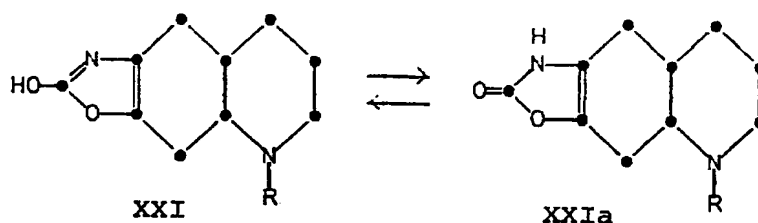
wherein R¹ is C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl or H and R is
not hydrogen.

In the above Synthetic Route 2, an isomeric (to IX) bicyclic ketone, a trans-(±)-1-C₁₋₃ straight chain alkyl-7-oxodecahydroquinoline, is reacted with a lower alkyl formate such as ethyl formate, in the presence of base--K t-butoxide, NaH or the like--in THF or other suitable solvent, to yield a 6-formyl-7-oxo derivative represented by four tautomeric structures, XIa-d. This reaction yields exclusively the 6-formyl derivative rather than a mixture of 6-formyl and 8-formyl derivatives as might be expected. (see European Patent Specification No. 110,496 for a more detailed description of this formylation procedure). Reaction of the 6-formyl derivative (the tautomers XIa-d) with an aryldiazonium salt such as phenyldiazonium bromide, p-methoxyphenyldiazonium sulfate, naphthalenediazonium chloride, p-nitrophenyldiazonium chloride, phenyldiazonium chloride or the like via a Japp-Klingemann Reaction -- see Ann., 247 190 (1888); Ber., 20, 2942, 3284, 3398 (1887); Org. Reactions, 10, 143 (1959) -- results in the formation of a 6-arylhydrazone (XII) with concomitant loss of the formyl group. Hydrogenation of the 6-arylhydrazone in acidic ethanol with a noble metal catalyst, supported or unsupported, such as 5% Pd/C at high pressure, yields a 1-alkyl-6-amino-7-oxodecahydroquinoline (XIII) in the form of an acid addition salt, conveniently a dihydrochloride salt. The diamine (XIII) forms acid addition salts with the same acids listed above for the octahydro-oxazolo[4,5-g]quinolines (I, III and IIIa). Acylation of the primary amine (XIV) followed by a ring closure reaction with a dehydrating agent such as POCl₃ yields those compounds according to

X-6599A

-13-

I above in which R is C₁₋₃ straight chain alkyl and R¹ is H, OC₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkyl. Treatment of an intermediate wherein R¹ is OC₁₋₃ alkyl with acid in a mutual solvent; i.e. aqueous HCl, cleaves the alkyl group to a hydroxy derivative tautomeric with the oxazolone. Structures XXI and XXIIa illustrate this tautomerism.



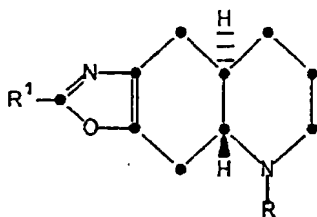
Compounds according to XXI are named as trans-(±) 2-hydroxy-5-substituted 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinolines and those according to XXIIa are trans-(±)-5-substituted-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinolin-2(1H)-ones. The dehydration reaction can be accomplished at temperatures in the range of 20 to 150°C. Presence of solvent is not essential, since the dehydrating agent may itself act as the solvent. The preferred dehydrating agent is POCl₃, but other reagents such as PCl₃ or fuming sulfuric acid may be used.

X-6599A

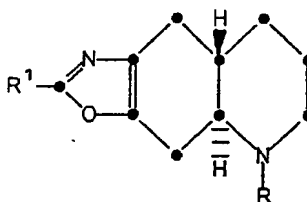
-14-

In Synthetic Route 2 above, if an optically active enantiomer is employed; i.e., 4aR,8aR-1-C₁₋₃ alkyl-7-oxodecahydroquinoline, the final product will be the optically active octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline, III or IIIa, (XVI and XVIa below)

10



XVI



XVIa

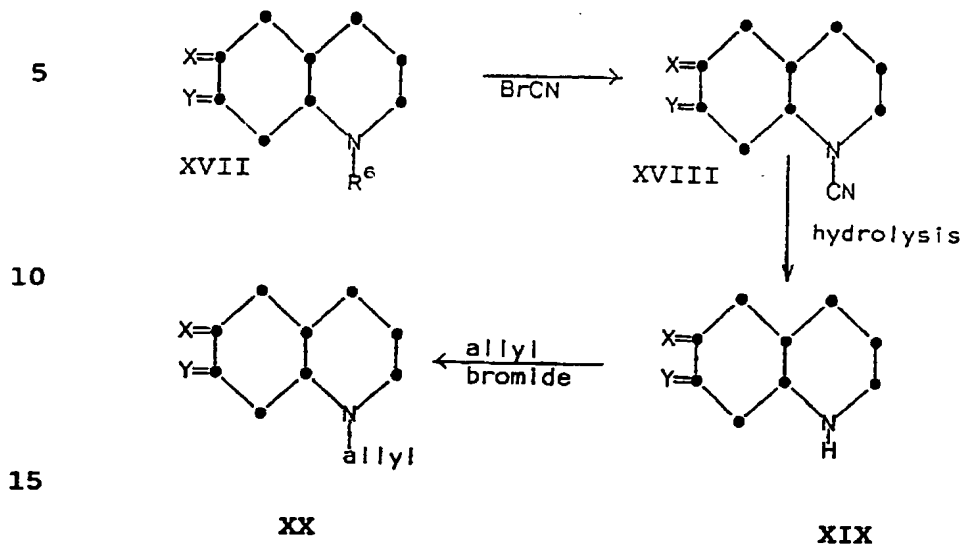
Those compounds according to I, III or IIIa wherein R¹ is OH can be prepared by hydrolysis of the corresponding compound wherein R¹ is O-C₁₋₃ alkyl.

Those compounds according to I, III or IIIa in which R¹ is 1-pyrrolidinyl or 1-piperidinyl can be prepared by reacting the corresponding 2-O(C₁₋₃ alkyl), 2-bromo or 2-chloro compound with the appropriate secondary amine. These latter halo derivatives can be prepared by halogenating compounds in which R¹ is OH.

Finally, compounds according to I, III or IIIa in which R is allyl particularly where R¹ is NH₂ can be prepared from 6-oxo or 7-oxodecahydroquinoline (X) according to Synthetic Route 3 below.

X-6599A

-15-

Synthetic Route 3

where one of X and Y represents oxygen and the other represents two hydrogens, and R⁶ is C₁₋₃ alkyl or benzyl. In the above procedure, the R⁶ group is replaced by a cyano group on reaction with CNBr in a mutual inert solvent. The cyano group is then removed by hydrolysis to yield a secondary amine which can be allylated by standard procedures. The N-allyl product when X is O and Y is H₂ (XX) can be brominated to yield V in which R is allyl in Synthetic Route I, being careful not to brominate the N-allyl group in producing this compound. Should bromination occur despite precautions to avoid it, an alternate route can be used in

which a compound according to XVII wherein R^6 is benzyl and the 6-oxo group (X is O, Y is H_2) is protected as by ketal formation, can be hydrogenated so as to hydrogenolyze the benzyl group to form a secondary amine.

- 5 Removal of the ketal protecting group with acid yields XIX where $X=O$ and $Y=H_2$ which compound can be allylated to give XX. The above procedures are outlined in EP Patent application Serial No. 142920.

- 10 When Y is O and X is H_2 , the 1-allyl-7-oxodecahydroquinoline can be used as the starting material (X) in Synthetic Route 2.

- A second synthetic procedure is available for preparing compounds according to I, III or IIIa in which R^1 is $NHC_{1-3}alkyl$ or $N(C_{1-3}alkyl)_2$. This procedure involves reacting I ($R^1 = O-C_{1-3}alkyl$), or an
15 enantiomer thereof, with a primary or secondary amine $H_2N-C_{1-3}alkyl$ or $HN(C_{1-3}alkyl)_2$, under pressure.

- In any of the above synthetic procedures, the optically-active enantiomer, the 4aR,8aR-6-oxodecahydroquinoline, 4aS,8aS-6-oxodecahydroquinoline
20 (Synthetic Route 1-ultimate starting material IX) or 4aR,8aR-7-oxodecahydroquinoline or 4aS,8aS-7-oxodecahydroquinoline (Synthetic Route 2-X) can be used in place of the trans-(±) racemate actually represented to
25 yield optically active final products III or IIIa.

- This invention is further illustrated by the following specific examples. In the examples, the term "flash chromatography" refers to the chromatographic procedure described by Still et al., J. Org. Chem.,
30 43, 2923 (1978).

Example 1

Preparation of Trans-(±)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline

5 A solution was prepared by dissolving 1.95 g. of trans-(±)-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline in 25 ml. of glacial acetic acid. Two and three tenths milliliters of 37% (by weight) hydrogen bromide in
10 glacial acetic acid were added followed by the dropwise addition of 0.6 ml. of bromine dissolved in 5 ml. of glacial acetic acid. The reaction mixture was stirred for one-half hour after all the reactants had been added. Volatile constituents were then removed in vacuo
15 yielding, as a residue, trans-(±)-1-n-propyl-6-oxo-7-bromodecahydroquinoline hydrobromide. Ten millimoles of this salt were dissolved in 10 ml. of methanol. One and two-tenths grams of urea were added thereto. The resulting mixture was refluxed for about 24 hours under
20 a nitrogen blanket. The reaction mixture was cooled to about room temperature, and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in water, and the aqueous solution made basic by the addition of 14N aqueous ammonium hydroxide. The alkaline layer was
25 extracted several times with an equal volume of methylene dichloride. The organic extracts were combined, and the combined extracts washed with saturated aqueous sodium chloride and then dried over sodium sulfate. Removal of the solvent in vacuo yielded a brown viscous oil com-
30 prising trans-(±)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline formed in the above reaction. The residue was dissolved in chloroform

X-6599A

-18-

containing 5% methanol and a trace of ammonium hydroxide and chromatographed over silica gel (eluant was CHCl_3 containing 5% methanol and a trace of ammonium hydroxide). Fractions containing the desired oxazoloquinoline were combined to yield, after evaporation of the solvent, a yellow viscous oil which slowly crystallized. The crystalline solid, trans-(±)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline, was dissolved in methanol and the methanolic solution saturated with gaseous HCl. The solvent was removed and the residue recrystallized from ethanol. Two-tenths grams of trans-(±)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline dihydrochloride were obtained melting above 225°C; molecular ion at 235 by mass spectrum.

Analysis: Calc.; C, 50.65; H, 7.52; N, 13.63;
C, 50.52; H, 7.28; N, 13.34.

The above procedure can be repeated using a 4aR,8aR-1-substituted-6-oxodecahydroquinoline as the starting material. (The synthesis of 1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline is disclosed in Preparation I below). Three and nine tenths grams of 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline were dissolved in 40 ml of glacial acetic acid. Four and six tenths ml of 31% HBr in glacial acetic acid were added followed by the dropwise addition of a solution of 1.2 ml of Br_2 in 10 ml of glacial acetic acid. After stirring at room temperature for about 0.5 hr., the solvent was removed in vacuo, leaving as a residue, an orange foam comprising (-)-1-n-propyl-6-oxo-7-bromodecahydroquinoline formed in the above reaction. The orange foam was dis-

X-6599A

-19-

solved in 30 ml of methanol. 1.32 g of urea were added and the mixture heated to reflux temperature for about 18 hours, at which time it was poured over ice. The acidic aqueous mixture was made basic with 14N aqueous ammonium hydroxide, and the basic solution extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. 4aR,8aR-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline formed in the above reaction being insoluble in aqueous base, passed into the organic layer. The organic layers were combined; the combined layers were washed with water and with brine and were then dried. Evaporation of the solvent left a dark viscous residue. The residue was flash chromatographed over silica, using methylene dichloride containing 3% methanol and a trace of 14N aqueous ammonium hydroxide as the eluant. Fractions containing the desired material as shown by TLC 9:1 CH₂Cl₂/MeOH + Tr. NH₄OH were combined and the solvent removed in vacuo. The residual pale yellow foam, comprising purified 4aR,8aR-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline was dissolved in MeOH and the resulting solution saturated with gaseous HCl. The hydrochloride salt thus formed was recrystallized from a methanol/ethyl acetate solvent mixture; yield = .25 g (from 3.9 g of starting ketone). The salt had the following physical characteristics:

M.P. = above 225°C

Mass spectrum: m/e at 235

$[\alpha]_D^{20} = -103.1^\circ$ (H₂O, c = 1.0)

30

X-6599A

-20-

Analysis: Calc.: C, 50.65; H, 7.52; N, 13.63;
C, 50.93; H, 7.25; N, 13.39.

The above procedure was repeated starting with
5 4aS,8aS-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline to prepare
4aS,8aS-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-
oxazolo[4,5-g]quinoline, purified as the hydrochloride
salt; yield = .26 g (from 3.9 g of starting ketone);
M.P. = above 225°C; molecular ion at 235;

10

$$[\alpha]_D^{20} = 102.0^\circ \text{ (H}_2\text{O, c = 1.0)}$$

Analysis: Calc.; C, 50.65; H, 7.52; N, 13.63;
15 Found: C, 50.37; H, 7.70; N, 13.69.

Example 2

Preparation of Trans-(±)-2-methyl-5-n-propyl-
20 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline

A solution was prepared by dissolving 9.9 g.
of lithium in 2 l. of anhydrous liquid ammonia. 98.7 g.
of 4-(3-n-propylamino)propylanisole were dissolved in a
25 mixture of 27.8 ml. of anhydrous ethanol and 300 ml. of
THF. This solution was added slowly in dropwise fashion
with stirring to the lithium in liquid ammonia solution.
After the addition had been completed, the reaction
mixture was stirred for about 45 minutes. Water was
30 then added slowly until the blue color of dissolved Li
had been discharged. A stream of N₂ was passed over the
reaction mixture overnight to evaporate the ammonia.
Additional water was then added to dissolve the salts

which had formed. The alkaline aqueous solution was extracted three times with equal volumes of diethyl ether. The ethereal extracts were combined and dried. Evaporation of the ether yielded 93.2 g. of 1-methoxy-4-(3-n-propylamino)propyl-1,4-cyclohexadiene; yield = 93.5%.

One hundred twenty-one grams of 1-methoxy-4-(3-n-propylamino)propyl-1,4-cyclohexadiene were dissolved in 1 l. of 15% aqueous sulfuric acid. The acidic solution was refluxed for about 6 hours and was then poured over ice. The dilute acidic solution was made basic with 50% aqueous sodium hydroxide. The now-basic aqueous solution was extracted with methylene dichloride. The methylene dichloride extract was dried and the solvent removed therefrom to yield 25.6 g. of cis-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline.

About 23.8 g. of the above crude product were dissolved in 300 ml. of methanol to which solution was added 1.3 g. of sodium methylate. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and was then diluted with water. The aqueous mixture was extracted with methylene dichloride. The methylene dichloride extract was dried, and the solvent removed therefrom to yield, after chromatography, 11.4 g. of trans-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline.

The compound had the following physical characteristics:

IR(CHCl_3) 2904, 1457, 1081 cm^{-1} .

Proton NMR (CDCl_3 , 270MHz, δ): 2.94 (bd, 1H, J=2.0; 2.79 (bd, 1H, J=2.5); 2.61-2.50 (m, 1H); 2.42-1.98 (m, 6H); 1.92-1.22 (m, 8H); 1.10-0.98 (m, 1H); 0.82 (t, 3H, J=1.2).

X-6599A

-22-

A solution was prepared by dissolving 19.5 g. of trans-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline and 32.3 ml. of ethyl formate in 100 ml. of THF. This solution was in turn added to a solution of 22.4 g. of potassium t-butoxide in 400 ml. of THF at 0°C. This reaction mixture was stirred for about 1 hour at which time TLC (THF plus a trace of ammonium hydroxide) indicated an absence of starting material. Next a solution of benzene diazonium chloride was prepared by dissolving 9.3 g. of aniline in 60 ml. of 1:1 12 N hydrochloric acid/water mixture. This solution was cooled rapidly by the addition of ice. A solution of 6.8 g. of sodium nitrite and 30 ml. of water was then added while maintaining the temperature of the reaction at about 0°C. by the addition of ice.

The pH of the reaction mixture containing the formylated ketone was adjusted to pH = about 6 by the addition of 10% hydrochloric acid. A solution of 42.4 g. of sodium acetate in 100 ml. of water was added, followed by the addition of the benzene diazonium chloride solution prepared above. This new reaction mixture was stirred overnight at about 4°C. An orange solid formed which was separated by filtration; wt = 12.9 g. The solid was discarded.

The filtrate was made strongly basic with 15N aqueous ammonium hydroxide. The resulting two phase system was extracted several times with equal volumes of 3:1 chloroform/isopropanol solvent mixture. The organic extracts were combined and the solvent evaporated therefrom in vacuo to yield 10.5 g. of a red viscous residue. This residue was dissolved in methylene

dichloride containing 5% methanol and a trace of ammonium hydroxide and the solution placed on a flash silica column. The column was developed and the products eluted with the same solvent mixture. Fractions shown by TLC (9:1 methylene dichloride/methanol plus a trace of ammonium hydroxide) to contain the desired product were combined, and the solvent evaporated therefrom to yield 9.4 g. of a bright orange solid comprising trans-(±)-1-n-propyl-6-phenylhydrazono-7-oxodecahydroquinoline formed in the above reaction.

Alternatively, the above reaction was carried out using a reverse addition procedure: a solution was prepared from 5.5 ml of ethyl formate, 3.3 g of trans-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline and 20 ml THF. This solution was added to a solution of 3.8 g of potassium t-butoxide in 80 ml of THF. The reaction mixture was stirred for 2 hours at about 0°C at which time TLC indicated that all the starting ketone had reacted. The pH was adjusted to about 6 by the addition of 10% hydrochloric acid. A solution of 7.2 g of sodium acetate in 20 ml of water was added. Next, a phenyldiazonium chloride solution was prepared as above from 1.6 g aniline. The solution of the trans-(±)-1-n-propyl-6-formyl-7-oxo-decahydroquinoline was cannulated rapidly under positive N₂ pressure beneath the surface of the phenyldiazonium chloride solution held at 0°C. The reaction mixture was stirred at that temperature for 2 hours and then worked up as above. Flash chromatography yielded 43.5% of the desired trans-(±)-1-n-propyl-6-phenylhydrazono-7-oxodecahydroquinoline (compared with 31.4% by normal addition).

This product was hydrogenated catalytically over 5% Pd/C in ethanol/hydrochloric acid. The hydrogenation mixture was filtered and the filtrate concentrated to reduced to yield crude trans-(±)-1-n-propyl-6-amino-7-oxodecahydroquinoline as the dihydrochloride salt; yield = 10.34 g. of a green foam.

Two g. of crude trans-(±)-1-n-propyl-6-amino-7-oxodecahydroquinoline dihydrochloride prepared as above were suspended in a mixture of 50 ml. of THF and 10 ml. of acetic anhydride. The reaction mixture was cooled to about 0°C. Ten ml. of triethylamine were then added. The solid dissolved immediately. The resulting solution was stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was then poured into water, and the aqueous mixture made strongly basic by the addition of 15N aqueous ammonium hydroxide. The alkaline aqueous mixture was extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The organic layers were combined; the combined layers washed with brine and then dried. Evaporation of the volatile constituents yielded a dark brown residue. The residue was dissolved in THF containing a trace of ammonium hydroxide and the solution flash chromatographed over silica with THF to which a trace of ammonium hydroxide had been added. Fractions shown by TLC (THF plus a trace of ammonium hydroxide) to contain the desired product were combined, and the solvent evaporated therefrom to give .65 g. of a yellow waxy solid comprising trans-(±)-1-n-propyl-6-acetyl-7-oxodecahydroquinoline formed in the above reaction.

X-6599A

-25-

A solution of 0.58 g. of the acetyl amino compound in 25 ml. of phosphorous oxychloride was heated to reflux temperature for about 4 hours. The reaction mixture then allowed to stand over the weekend at ambient temperature. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue dissolved in water. The water solution was made basic with 15N aqueous ammonium hydroxide. The aqueous layer was extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The methylene dichloride extracts were combined, the combined extracts washed with brine and then dried. Evaporation of the solvent yielded a dark viscous residue which was dissolved in THF containing a trace of ammonium hydroxide and the solution flash chromatographed over a flash silica using the same solvent as eluant. Fractions shown by TLC (THF plus a trace of ammonium hydroxide) to contain the desired material were combined and the solvent evaporated therefrom to give .48 g. a straw colored oil (89.2% yield). This oil was dissolved in a small amount of methanol to which was added an equivalent of para-toluene sulfonic acid. The solution was heated to boiling and ethyl acetate added. Boiling was continued until crystallization began. The solid which formed was separated by filtration, and recrystallized from a methanol/ether solvent mixture. trans-(±)-2-Methyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline formed in the above reaction melted at 198-200°C.; yield = .38 g.

Analysis calculated: C, 62.04; H, 7.44; N, 6.89;

Found: C, 61.82; H, 7.24; N, 6.78.

Example 3

Preparation of trans-(±)-5-n-propyl-4,4a,5,6,-
7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline

5

Following the procedure of Example 2, 3.0 g. of trans-(±)-1-n-propyl-6-amino-7-oxodecahydroquinoline dihydrochloride was suspended in 25 ml. of dry THF, the mixture cooled and 6 ml. of a formic acetic mixed anhydride added, followed by the dropwise addition of 5 ml. of triethylamine. The acylation mixture was stirred for 1 hour at room temperature, and was then poured into water. The aqueous mixture was made acidic with 10% hydrochloric acid. The resulting acidic aqueous layer was extracted with ether, and the ether extract discarded. The acidic layer was then made basic by the addition of 15N aqueous ammonium hydroxide, and the now alkaline layer extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The methylene dichloride extracts were combined, the combined extracts washed with brine and then dried. Evaporation of the solvent gave 1.9 g. of viscous yellow oil. The oil was dissolved in THF and the solution flash chromatographed over silica using THF containing a trace of ammonium hydroxide as the eluant. Fractions shown by TLC (using the same eluant) to contain the desired trans-(±)-1-n-propyl-6-formylamino-7-oxodecahydroquinoline were combined and the solvent evaporated therefrom to give 1.0 g. a yellow transparent viscous residue (83.9% yield). The residue crystallized while standing.

30

X-6599A

-27-

A solution was prepared by dissolving .63 g. of trans-(±)-1-n-propyl-6-formylamino-7-oxodecahydroquinoline in 8.8 ml. of methanesulfonic acid. The mixture was heated to about 100°C. after which time 1.26 g. of phosphorous pentoxide were added. This new reaction mixture was stirred for 2.5 hours at 100°C., after which time was poured over ice. The acidic solution was made basic by the addition of 15% aqueous sodium hydroxide. The basic mixture was extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The methylene dichloride extracts were combined and dried. Evaporation of the solvent yielded a viscous brown transparent oil which was dissolved in THF and flash chromatographed over silica. The column was eluted with THF containing a trace of ammonium hydroxide. The second fraction consisted of .26 g. of a viscous brown transparent oil comprising trans-(±)-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline formed in the above reaction. The compound was converted to the maleate salt in ethanol. The salt was recrystallized from an ether/ethanol solvent mixture; yield = .26 g. of gold crystals melting at 158-160°C. Mass spectrum, molecular ion at 220.

Elemental analysis:

Calc.:	C, 60.78; H, 7.19; N, 8.33;
Found:	C, 60.94; H, 7.26; N, 8.20.

Example 4

Preparation of trans-(±)-2-Oxo-5-n-propyl-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline

5

Following the procedure of Example 2, 5 g. of trans-(±)-1-n-propyl-6-amino-7-oxodecahydroquinoline dihydrochloride were suspended in 50 ml. of THF. The suspension was cooled to about 0°C. Ten ml. of methylchloroformate were added, followed by the dropwise addition of 10 ml. of triethylamine. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature, at the end of which time it was diluted with an excess of 1N hydrochloric acid. The acidic layer was extracted once with ether, and the ether extract discarded. The acidic layer was then cooled by pouring over ice, and the resulting cooled mixture made strongly basic with 15N aqueous ammonium hydroxide. The alkaline mixture was now extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The methylene dichloride extracts were combined and dried. The evaporation of the solvent yielded a dark yellow, viscous residue which was dissolved in 1:1 THF/hexane containing a trace of ammonium hydroxide. The solution was flash chromatographed over silica using the same solvent as the eluant. Fractions shown by TLC (using the same solvent system) to contain the desired trans-(±)-1-n-propyl-6-methoxycarbonylamino-7-oxodecahydroquinoline were combined and the solvent evaporated therefrom yield 1.47 g. (67% yield) of a viscous yellow residue having a molecular ion by mass spectroscopy at 268.

X-6599A

-29-

A solution was prepared from .4 g. of the above carbamate in 10 ml. of oleum. The acidic mixture was stirred for 18 hours at room temperature and then poured over ice. The aqueous acidic layer was then made basic by the addition of 15N aqueous ammonium hydroxide. The now alkaline layer was extracted several times with equal volumes of methylene dichloride. The methylene dichloride extracts were combined, and the combined extracts washed with brine and then dried. Evaporation of the solvent yielded a dark viscous residue. The residue was dissolved in 1:2 THF/hexane containing a trace of ammonium hydroxide and the solution flash chromatographed over silica. Fractions shown by TLC (1:1 THF/hexane plus a trace of ammonium hydroxide) to contain trans-(±)-2-methoxy-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydrooxazolo[4,5-g]quinoline were combined and the solvent removed therefrom to yield .1 g. of a viscous, yellow residue. The residue was dissolved in ether, and the ethereal solution saturated with gaseous hydrogen chloride. The resulting salt was crystallized from an ethanol/ether solvent mixture, during which procedure the 2-methoxy group hydrolysed to yield the corresponding 2-oxazolone. 0.07 g. of trans-(±)-2-oxo-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo-[4,5-g]quinoline, as the hydrochloride salt were recovered, melting above 250°C.; molecular ion at 236 by mass spectroscopy.

Analysis calc.: C, 57.24; H, 7.76; N, 10.27;

Found: C, 57.28; H, 7.75; N, 10.20.

30

X-6599A

-30-

Trans-(±)-2-oxo-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H-oxazolo[4,5-g]quinoline thus prepared can be reacted with phosphorous pentachloride or phosphorous oxychloride or PBr_3 to yield the corresponding chloro or bromo derivative, trans-(±)-2-chloro-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline or trans-(±)-2-bromo-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline. This compound can in turn be reacted with secondary or primary amines with ammonia or with cyclic amines such as piperidine, pyrrolidine or morpholine to yield the corresponding 2-amino or substituted amino octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline.

15

Example 5

Preparation of trans-(±)-2-Dimethylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline

20

A solution was prepared by dissolving .99 g of trans-(±)-1-n-propyl-6-methoxycarbonylamino-7-oxo-decahydroquinoline (from Example 4) in 20 ml of oleum and the solution stirred at room temperature for about 20 hours. The acidic mixture was then poured over ice and this diluted acidic solution was stirred at room temperature for 0.5 hr. The solution was then made basic by the addition of an excess of 14N aqueous ammonium hydroxide. The aqueous alkaline mixture was extracted several times with equal volumes of a 3:1 chloroform/isopropanol solvent mixture. The organic

30

X-6599A

-31-

layers were combined, and the combined layers washed with brine and then dried. Evaporation of the solvent gave an amber viscous residue which was flash chromatographed over silica with THF containing a trace of

5 NH_4OH . Fractions shown by TLC to contain the desired 2-methoxy derivatives were combined and the solvent removed to yield .42 g of an oily residue comprising trans-(±)-2-methoxy-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline. NMR was consistent with

10 proposed structure. A reaction mixture was prepared by placing .15 g of this product and 10 ml of dimethylamine in a sealed tube and heating the sealed tube to 100°C for one hour. The excess dimethylamine was removed by evaporation leaving a viscous brown residue. The

15 residue was flash chromatographed over silica using 1:1 THF/hexane with a trace of NH_4OH as the eluant. Fractions shown by TLC (same solvent system) to contain the desired material were combined and the solvent removed to yield 50 mg of a pale yellow transparent

20 glass comprising trans-(±)-2-dimethylamino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline formed in the above reaction. NMR was consistent with the proposed structure (sharp singlet at δ 2.9 integrating for 6 protons).

25

X-6599A

-32-

Example 6

Alternate Preparation of Trans-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline

5

A solution was prepared by dissolving 9.9 g of lithium in 2 l of anhydrous liquid ammonia. 98.7 g of 4-(3-n-propylamino)propylanisole were dissolved in a mixture of 27.8 ml of anhydrous ethanol and 300 ml of THF. This solution was added slowly in dropwise fashion with stirring to the lithium in liquid ammonia solution. After the addition had been completed, the reaction mixture was stirred for about 45 minutes. Water was then added slowly until the blue color of dissolved Li had been discharged. A stream of N₂ was passed over the reaction mixture overnight to evaporate the ammonia. Additional water was then added to dissolve the salts which had formed. The alkaline aqueous solution was extracted three times with equal volumes of diethyl ether. The ethereal extracts were combined and dried. Evaporation of the ether yielded 93.2 g of 1-methoxy-4-(3-n-propylamino)propyl-1,4-cyclohexadiene; yield = 93.5%.

One-tenth gram of the above compound was stirred at ambient temperature for one hour with 15 ml 0.1N hydrochloric acid. The reaction mixture was made basic with 15N aqueous NH₄OH and the alkaline mixture extracted several times with equal volumes of CH₂Cl₂. The organic layers were combined and dried. The solvent was evaporated to dryness in vacuo.

TLC and NMR of the residue indicated the presence of 4-(3-n-propylaminopropyl)cyclohex-3-enone plus a small amount of cis-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline produced by spontaneous cyclization of the Δ^2 isomer formed during the reaction.

Five grams of crude compound prepared as above were added to a solution of 14.9 millimoles of sodium methylate in 10 ml of methanol. The resulting solution was stirred at ambient temperatures for 18 hours, and was then poured into water. The alkaline layer was extracted several times with equal volumes of CH_2Cl_2 . The organic extracts were combined and dried, and the solvent removed by evaporation in vacuo to give 4.5 g of a dark red-orange residue. The residue was dissolved in hexane/THF (2:1) containing a trace of NH_4OH , and the solution chromatographed over silica, using the same solvent as eluant. Early fractions yielded primarily cis-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline. Later fractions were shown to contain trans-(±)-1-n-propyl-7-oxodecahydroquinoline; yield = 2.34 g.

Preparation 1

Ten g. of (-)-di-p-toluoyltartaric acid were dissolved in 75 ml. of warm methanol. The solution was added to a solution of 5.05 g. of trans-dl-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline in 15 ml. of methanol. The reaction mixture was brought to a boil and was then allowed to cool to ambient temperature. After remaining at ambient temperature overnight, crystallization was induced by the addition of seed crystals previously

obtained. The crystalline tartarate salt was isolated by filtration and the filter cake washed with methanol; yield = 2.813 g. (18.7%) of a white crystalline solid comprising the (-)-di-p-toluoyltartrate of 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline; $[\alpha]_D^{25^\circ} = -107.49^\circ$ (MeOH, c = 1). Recrystallization of the salt from methanol gave 1.943 g. of the optically pure salt, $[\alpha]_D^{25^\circ} = -108.29^\circ$ (MeOH, c = 1). The (-)-di-p-toluoyltartrate salt thus obtained was treated with dilute aqueous sodium hydroxide and the resulting alkaline solution extracted with methylene dichloride. The methylene dichloride extract was dried and concentrated, and the solvent removed therefrom in vacuo. The resulting residue was distilled to yield a colorless oil comprising purified 4aR,8aR-1-n-propyl-6-oxodecahydroquinoline; $[\alpha]_D^{25^\circ} = -88.51^\circ$ (MeOH, c = 1).

The 4aS,8aS derivative can be prepared in similar fashion by reacting (+)-di-p-toluoyltartaric acid with the racemate.

The corresponding 4aR,8aR-1-methyl, 1-ethyl or 1-allyl derivatives can be prepared similarly from the trans-(±)-1-methyl, 1-ethyl or 1-allyl racemate.

The preparation of pharmaceutically-acceptable acid addition salts of the compounds of this invention, particularly the hydrohalide salts, is illustrated in the above examples. Generally speaking, a solution of an equivalent of the free base represented by I, III or IIIa in a lower alkanol is mixed with an equivalent of the acid, also in solution in a lower alkanol. The salt is recovered by evaporation of the solvent and purified by recrystallization. Alternatively, an equivalent of

the free base in a nonpolar organic solvent such as ether can be mixed with an equivalent of the acid, also in ether. In this procedure, the salt is usually insoluble in the solvent system and is recovered by
5 filtration.

The compounds represented by I, III or IIIa have at least two basic amine groups, the more basic group being the octahydroquinoline ring nitrogen. Disalts can be formed with these compounds by using at
10 least two equivalents of acid per equivalent of base. In general, only the stronger organic and inorganic acids will form disalts; i.e. the mineral acids, toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid etc. Di-
15 hydrochloride salts are conveniently prepared by dissolving the free base in ether, saturating the ethereal solution with gaseous HCl, and recovering the dihydrochloride salt by filtration.

As previously stated, the drugs of this invention as represented by formulas I and III above are D-2
20 dopamine agonists. One of such D-2 dopamine agonist activities is the inhibition of prolactin secretion, as demonstrated by the following procedure.

Adult male rats of the Sprague-Dawley strain weighing about 200 g. were housed in an air-conditioned
25 room with controlled lighting (lights on 6 a.m. - 8 p.m.) and fed lab chow and water ad libitum. Each rat received an intraperitoneal injection of 2.0 mg. of reserpine in aqueous suspension 18 hours before administration of the test drug. The purpose of the reserpine
30 was to keep the rat prolactin levels uniformly elevated. The compound was dissolved in 10 percent ethanol, and

injected intraperitoneally at doses of 0.017, 0.03, 0.17 and 0.3 μ moles/kg. The compound was administered at each dose level to a group of 10 rats, and a control group of 10 intact males received an equivalent amount of 10 percent ethanol. One hour after treatment, all rats were killed by decapitation, and 150 μ l aliquots of serum were assayed for prolactin.

The difference between the prolactin level of the treated rats and prolactin level of the control rats, divided by the prolactin level of the control rats, gives the percent inhibition of prolactin secretion attributable to the given dose.

The compounds represented by I and III are also active by the oral route, but at higher doses.

Compounds according to I and III, dopamine D-2 agonists, have also been found to affect turning behavior in 6-hydroxydopamine-lesioned rats in a test procedure designed to uncover compounds useful for the treatment of Parkinsonism. In this test, nigro-neostriatal-lesioned rats are employed, as prepared by the procedure of Ungerstedt and Arbuthnott, Brain Res., 24, 485 (1970). A compound having dopamine agonist activity causes the rats to turn in circles contralateral to the side of the lesion. After a latency period, which varies from compound to compound, the number of turns is counted over a 15-minute period.

The compounds of this invention I, and III are effective in the treatment of hypertension. The compounds demonstrated such activity in a standard laboratory test; ie., upon administration to SHR (spontaneously hypertensive rats) as follows:

Adult male spontaneously hypertensive rats (SHR) (Taconic Farms, Germantown, New York), weighing approximately 300 g. were anesthetized with pentobarbital sodium (60 mg./kg., i.p.). The trachea was cannulated and SHR respired room air. Pulsatile arterial blood pressure was measured from a cannulated carotid artery using a Statham transducer (P23 ID). Mean arterial blood pressure was calculated as diastolic blood pressure plus $1/3$ pulse pressure. Cardiac rate was monitored by a cardi tachometer which was triggered by the systolic pressure pulse. Drug solutions were administered i.v. through a catheter placed in a femoral vein. Arterial blood pressure and cardiac rate were recorded on a multichannel oscillograph (Beckman, Model R511A). Fifteen minutes were allowed to elapse following surgery for equilibration of the preparation.

Table 1 below gives the results of these determinations. In the table, column 1 gives the name of the drug, column 2 dose in $\mu\text{g/kg}$, column 3 percent change in mean arterial blood pressure plus or minus standard error and column 4, percent change in heart rate plus or minus standard error. Four rats were used at each dose level.

Table 1

Name of drug	dose $\mu\text{g/kg}$	% change in BP	% change in heart rate
trans-(+)-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline dihydrochloride	0.1 1 10 100 1000	-18.3 \pm 5.7 -8.6 \pm 1.6 -15.1 \pm 1.1 -39.0 \pm 1.9* -51.2 \pm 1.2*	-8.5 \pm 2.2 -4.4 \pm 0.9 -5.6 \pm 0.7 -17.5 \pm 2.3 -19.1 \pm 3.4
baseline: mean arterial BP = 187 \pm 10 mm Hg; mean heart rate = 336 \pm 13 beats/min.			
trans-(+)-2-methyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline p-tosylate	1 10 100 1000	-3.2 \pm 0.5 -7.0 \pm 1.0 -19.6 \pm 1.4* -26.2 \pm 4.3*	-2.4 \pm 0.8 -2.8 \pm 0.4 -16.1 \pm 7.6 -23.6 \pm 4.4
baseline: mean arterial BP = 212 \pm 4 mm Hg; mean heart rate = 381 \pm 19 beats/min.			
trans-(+)-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]-quinoline maleate	1 10 100 1000	-5.0 \pm 1.2 -10.2 \pm 1.0 -27.4 \pm 2.0* -37.7 \pm 4.9*	-3.6 \pm 0.5 -4.6 \pm 0.6 -28.5 \pm 2.6 -31.8 \pm 3.7
baseline: mean arterial BP = 194 \pm 5 mm Hg; mean heart rate = 371 beats/min.			

* Duration of 15 min or greater

The same three compounds from Table 1 exhibit selective affinity for apomorphine binding sites (as measured by inhibition of ^3H -apomorphine binding).

With trans-(\pm)-2-methyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydrooxazolo[4,5-g]quinoline; the ratio of binding, to apomorphine sites vs spiperone sites is 40 to 1.

Activity in affecting sexual behavior by the compounds according to I or III where R is allyl, methyl, ethyl or n-propyl or R^1 is R^3 is demonstrated by measuring mount latency, intromission latency, ejaculatory latency, postejaculatory interval, mount frequency and intromission frequency in male rats who require at least five minutes to achieve ejaculation when a sexually receptive female is introduced into the behavioral arena prior to drug treatment. Reduction in one or more of the above indice indicates a positive effect on sexual behaviour in male mammals including, but not limited to, improving potency. Sexually unresponsive male rats can also be used in such tests. Positive effects upon the sexual behaviour of female mammals are found when drugs according to I or III are administered to ovariectomized, estrogen-treated rats, and the lordosis-to-mount ratio measured. An increase indicates a positive effect to be expected in female mammals suffering from a sexual dysfunction.

The compounds of this invention are usually administered for therapeutic purposes in a variety of oral formulations as illustrated below.

X-6599A

-40-

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

		<u>Quantity (mg./capsule)</u>
	Active compound	.1-2 mg
5	Starch dried	200
	Magnesium stearate	10

The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules.

10 A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

		<u>Quantity (mg./tablet)</u>
	Active compound	.1-2 mg
	Cellulose, microcrystalline	400
15	Silicon dioxide, fumed	10
	Stearic acid	5

The components are blended and compressed to form tablets.

20 Alternatively, tablets each containing .1-2 mg. of active ingredient are made up as follows:

	Active ingredient	.1-2 mg.
	Starch	45 mg.
	Microcrystalline cellulose	35 mg.
25	Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg.
	Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg.
	Magnesium stearate	0.5 mg.
	Talc	1 mg.

30

The active ingredient, starch and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed
5 through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50-60°C. and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules
10 which, after mixing, are compressed with a tablet machine to yield tablets.

Capsules each containing 0.1-2 mg. of medication are made as follows:

	Active ingredient	.1-2 mg.
15	Starch	59 mg.
	Microcrystalline cellulose	59 mg.
	Magnesium stearate	2 mg.

The active ingredient, cellulose, starch and
20 magnesium stearate are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules.

Suspensions each containing .1-2 mg. of medicament per 5 ml. dose are made as follows:

	Active ingredient	.1-2 mg.
25	Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg.
	Syrup	1.25 ml.
	Benzoic acid solution	0.10 ml.
	Flavor	q.v.
	Color	q.v.
30	Purified water to	5 ml.

X-6599A

-42-

The medicament is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethylcellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor and color are diluted
5 with some of the water and added with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

For oral administration in treating sexual dysfunction, improving potency, lowering blood pressure
10 (either thru a D-2 or D-1 mechanism), for increasing renal vascular flow, treating depression or anxiety, alleviating the symptoms of Parkinsonism or inhibiting prolactin release, tablets, capsules or suspensions containing from about .1 to about 2 mg. of active drug
15 per dose are given 3-4 times a day, giving a daily dosage of .3 to 8 mgs. or, for a 75 kg. person, about 2.25 to about 600 mg./day. The intravenous dose is in the range from about .1 to about 100 mcg./kg.

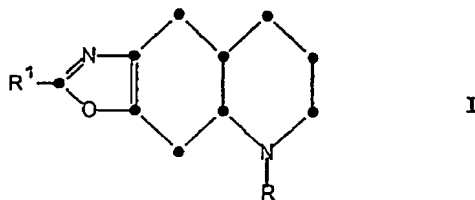
X-6599A-(EPO)

-43-

CLAIMS

1. A trans-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline
of the formula I

5



10

wherein R is H, benzyl, C₁₋₃ straight-chain alkyl or
allyl and R¹ is H, Cl, Br, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl,
OH, NH₂, NHC₁₋₃ alkyl, N(C₁₋₃ alkyl)₂, 1-pyrrolidinyl,
15 1-piperidinyl or NHCOC₁₋₃ alkyl and wherein the 4a and
8a hydrogen atoms are in a trans relationship; or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. A trans-(-)-4aR,8aR enantiomer of
formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt
20 thereof, as claimed in claim 1.

3. A compound as claimed in claim 1 or 2
in which R is n-propyl.

4. A compound as claimed in any one of claims
1 to 3 in which R¹ is NH₂.

25 5. 4aR,8aR-2-Amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,-
8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline, or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof.

6. A pharmaceutical formulation which com-
prises as an active ingredient a compound of formula I,

X-6599A-(EPO)

-44-

as claimed in any one of claims 1 to 5, in which R is not hydrogen or benzyl, and R¹ is not OH, Cl or Br, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, associated with one or more pharmaceutically-acceptable carriers therefor.

7. A compound of formula I, as claimed in any one of claims 1 to 5, in which R is not hydrogen or benzyl, and R¹ is not OH, Cl or Br, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for use as a dopamine agonist.
8. A process for preparing a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 5 which comprises:

(A) reacting a urea derivative of formula



20 with a 7-bromo-6-keto derivative of formula:



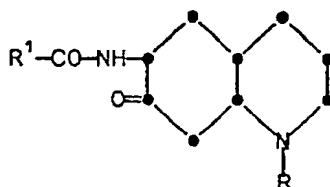
30 wherein R¹ is NH₂, NH(C₁₋₃ alkyl) or N(C₁₋₃ alkyl)₂, to give a compound of formula (I) in which R¹ is as above defined, followed optionally by acylation of a primary amino product of formula I

35 to yield a compound in which R¹ is NHCOC₁₋₃ alkyl;

X-6599A-(EPO)

-45-

(B) cyclizing a compound of formula



- 10 wherein R¹ is C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl or H; so as to provide a compound of formula I in which R¹ is C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl or H, by reaction with a dehydrating agent;
- 15 (C) cleaving the alkyl group from a compound of formula I wherein R¹ is O-C₁₋₃ alkyl to form a compound of formula I in which R¹ is OH, optionally followed by halogenation to yield compounds of formula I
- 20 where R¹ is halogen, and optionally followed by reaction of those halogen derivatives with an appropriate secondary amine to prepare a compound of formula I in which R¹ is NHC₁₋₃ alkyl, N(C₁₋₃ alkyl)₂, 1-pyrrolidinyl or 1-piperidinyl.
- 25

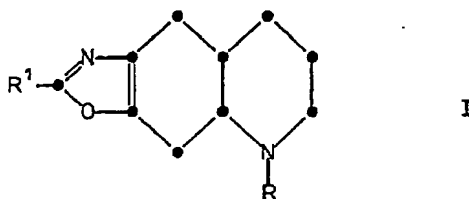
X-6599A-(P)

-43-

AUSTRIA

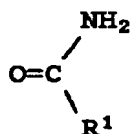
CLAIMS

1. A process for preparing a trans-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline of the formula I

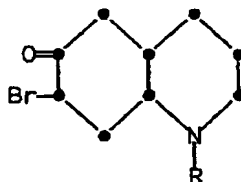


wherein R is H, benzyl, C₁₋₃ straight-chain alkyl or allyl and R¹ is H, Cl, Br, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl, OH, NH₂, NHC₁₋₃ alkyl, N(C₁₋₃ alkyl)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or NHCOC₁₋₃ alkyl and wherein the 4a and 8a hydrogen atoms are in a trans relationship; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof which comprises;

(A) reacting a urea derivative of formula

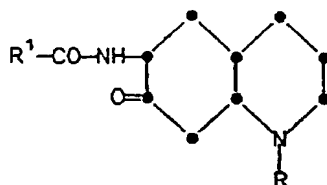


with a 7-bromo-6-keto derivative of formula:



wherein R^1 is NH_2 , $NH(C_{1-3} \text{ alkyl})$ or $N(C_{1-3} \text{ alkyl})_2$, to give a compound of formula (I) in which R^1 is as above defined, followed optionally by acylation of a primary amino product of formula I to yield a compound in which R^1 is $NHCOC_{1-3} \text{ alkyl}$;

(B) cyclizing a compound of formula



wherein R^1 is $C_{1-3} \text{ alkyl}$, $O-C_{1-3} \text{ alkyl}$ or H; so as to provide a compound of formula I in which R^1 is $C_{1-3} \text{ alkyl}$, $O-C_{1-3} \text{ alkyl}$ or H, by reaction with a dehydrating agent;

(C) cleaving the alkyl group from a compound of formula I wherein R^1 is $O-C_{1-3} \text{ alkyl}$ to form a compound of formula I in which R^1 is OH, optionally followed by halogenation to yield compounds of formula I where R^1 is halogen, and optionally followed by reaction of those halogen derivatives with an appropriate secondary amine to prepare a compound of formula I in which R^1 is $NHC_{1-3} \text{ alkyl}$, $N(C_{1-3} \text{ alkyl})_2$, 1-pyrrolidinyl or 1-piperidinyl.

2. A process according to claim 1 for preparing trans-(-)-4aR,8aR enantiomer of formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

3. A process according to claim 1 or 2 for
5 preparing a compound of formula I in which R is n-propyl.

4. A process according to any one of claims 1 to 3 for preparing a compound of formula I in which
R¹ is NH₂.

10 5. A process according to claim 1 for preparing 4aR,8aR-2-amino-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-oxazolo[4,5-g]quinoline, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.